CONSTANTIN
RĂDULESCU

GINECOLOGIE

1

EDITURA MEDICALĂ

618.
R 18

Conf. dr. CONSTANTIN RĂDULESCU

GINECOLOGIE

VOL. I

(fiziologie, fiziopatologie şi patologie de relaţie)

8456/1

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI – 1988

Scanned with OKEN Scanner

ABREVIERI

A	— androstendion
ACTH	— hormonul adrenocorticotrop
ADH	— hormon antidiuretic
A-dioli	— 3α și 3β androstendioli
Ad	— androstendiol
AMPc	— adenozin monofosfat ciclic
ARe	— receptori de androgeni
ARNm	— acid ribonucleic mesager
ARNr	— acid ribonucleic ribozomal
ARNt	— acid ribonucleic de transport
ATP	— acid adenozin trifosforic
BTO	— boala tromboembolică
CAT	— tomografia axială computerizată
CIS	— carncer in situ
CO	— contraceptive orale
CSR	— corticosuprarenale
DA, Da	— dopamină
DHEA	— dehidroepiandrosteron
DHEAS	— dehidroepiandrosteron sulfat
DHT	— dihidrotestosteron
DOC	— dezoxicorticosteron
D_1	— estronă
E_2	— estradiol
E_3	— estriol
E_2Re	— receptori de estrogeni
EE_2	— etinil estradiol
FDA	— Food and drug administration
FSH	— hormon foliculostimulant
GH-RIH	— hormon de inhibiție a eliberării hormonului de creștere (somatostatin)
GH (STH)	— hormon de creștere somatotrop
GMPc	— guanidil monofosfat ciclic
GnRH (LRH)	— hormon de eliberare a hormonilor gonadotropi
GRH (SRH)	— hormon de eliberare a hormonului de creștere (somatocrinina)
HAIR-An	— sindrom de hiperandrogenie rezistent la insulină, acantosis nigricans
HCG	— hormon corionic gonadotrop

Scanned with OKEN Scanner

HCS (HPL)	— hormon corionic somatotrop (hormon placentar) (lactogen)
HDL	— lipoproteină cu densitate ridicată
HIOMT	— hidroxi-indol-oxi-metil transferază
Hiper-PRL	— hiperprolactinemie
HMG	— hormon menopauzal gonadotrop (extras din urina femeilor la menopauză)
HPG	— hormon gonadotrop (extras din hipofiza umană)
HSG	— histerosalpingografie
HTA	— hipertensiune arterială
IgG	— imunoglobulină G
LCR	— lichid cefalo-rahidian
LDL	— lipoproteină cu densitate joasă
LH	— hormon luteinizant
LRH (GnRH)	— hormon de eliberare a gonadotropinelor
M	— mestranol
MAO	— monoaminooxidază
MPA	— medroxiprogesteron acetat
MSH	— hormon de stimulare a melanocitelor
NA, NE	— noradrenalină
NIC	— neoplazie intraepitelială cervicală
NVP	— nucleu paraventricular
NSO	— nucleul supraoptic
ODA	— dezamino-oxitocină
P	— progesteron
PRe	— receptori de progesteron
PRL	— prolactină
PZP	— pregnancy zone protein
RCGP	— Royale College of General Practitioners
ReRF	— factor reglator al receptorilor de estrogeni
RH	— hormon de eliberare
RIA	— metoda radioimunologică
RR	— risc relativ
RRS	— sistemul de reglare a hormonilor de eliberare
SAG	— sindrom adrenogenital
SEM	— microscopie electronică de baleiaj
SHGB (TeBG)	— globulină transportoare a estrogenilor și androgenilor
SNC	— sistem nervos central
SMP	— sindrom premenstrual
T	— testosteron
TeBG (SHGB)	— globulină transportoare a hormonilor sexuali
TRH	— hormon de eliberare a hormonului tireotrop
TSH	— hormon tireotrop
VIP	— polipeptidă vasoactivă intestinală
VLDL	— lipoproteină cu densitate foarte joasă
US	— examen ecografic
3β-HSD	— 3β hidroxisteroid dehidrogenaza
β-LPN	— β lipotropina
17β-HDH	— 17 β hidroxisteroid dehidrogenaza
17-CH-P	— 17-hidroxi-progesteron

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

1 Fiziologia hipotalamo-hipofizară 7
Gonadostatul feminin 8
1.1. Hipotalamusul 9
1.2. Hipofiza 28
1.3. Maturarea gonadostatului 38
2. Patologia hipotalamo-hipofizară a gonadostatului 45
2.1. Pubertatea precoce 47
2.2. Pubertatea tardivă (întîrziată) 50
2.3. Sindromul de hipofiză izolată 51
2.4. Patologia psihoneuroendocrină 52
2.5. Insuficiența hipofizară 57
2.6. Amenoreea hipotalamo-hipofizară 59
2.7. Sterilitatea hipotalamo-hipofizară 64
3. Hiperprolactinemiile 71
3.1. Tumorile hipofizare prolactin — secretante (prolactinoamele) . . . 72
3.2. Hiperprolactinemii medicamentoase 78
3.3. Hiperprolactinemia și sterilitatea 80
4. Fiziologia ovarelor 84
4.1. Funcția ovogenetică 84
4.2. Funcția hormonală 94
5. Hormonii ovarieni 100
5.1. Estrogenii naturali 100
5.2. Estrogenii sintetici 114
5.3. Antiestrogenii 116
5.4. Progesteronul 117
6. Progestativele de sinteză 123
6.1. Relațiile dintre structura chimică, activitatea biologică și afinitatea pentru receptori 125
6.2. Efectele metabolice 132
6.3. Aplicații clinice ale progestagenilor 138
6.4. Tulburări de ciclu menstrual 139
7. Androgenii 141
7.1. Adrogenii naturali 143
7.2. Androgenii sintetici 148
7.3. Steroizii anabolici 150
7.4. Antiandrogenii 150
8. Hipogonadismul hipergonadotrop 155
8.1. Insuficiența ovariană prin epuizarea prematură a aparatului folicular . 156
9. Hiperandrogeniile 162
9.1. Hiperplaziile congenitale suprarenale 167
10. Sindromul de ovare polichistice 173
10.1. Sindromul HAIR-AN 178
10.2. Hipertecoza ovariană 179
10.3. Hirsutismul idiopatic 179

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

11. Poliovulația controlată. Fertilizarea in vitro. Transferul de embrioni . . 187
11.1. Poliovulație controlată 187
11.2. Recoltarea ovocitelor 190
11.3. Fertilizarea *in vitro* 190
11.4. Transferul de embrioni 191
11.5. Efectele psihologice ale fertilizării *in vitro* 192
12. Menopauza 195
13. Fiziologia receptorilor genitali 214
13.1. Ciclul endometrial 214
13.2. Ciclul miometrial 222
13.3. Ciclul cervical 224
13.4. Ciclul tubar 230
13.5. Ciclul vaginal 234
13.6. Ciclul mamar 234
14. Clinica menstruației normale 238
15. Sindromul intermenstrual 241
16. Sindromul premestrual 243
17. Dismenoreea 249

Scanned with OKEN Scanner

1. FIZIOLOGIA HIPOTALAMO-HIPOFIZARA

Concepțiile fundamentale privind controlul hormonal al ciclului menstrual se bazează pe observațiile lui Smith din 1926 și Ascheim și Zondek din 1927, care au arătat experimental că extractele hipofizare sînt capabile să influențeze funcțiile gonadelor. Hisaw și Markee au descris în 1940 modificările ciclice ale endometrului sub influența hormonilor ovarieni. În 1954 Harris a definit controlul hipotalamic al hipofizei, avansînd ipoteza că acest control se face prin neurohormoni eliberați de creier și transportați în adenohipofiză pe cale vasculară. Conexiunile funcționale dintre SNC, hipofiză și ovare au fost postulate de mai multe decenii pe baze experimentale și clinice. Astfel, după hipofizectomie, gonadele se atrofiază și activitatea lor secretorie dispare. Invers, hormonii ovarieni controlează secreția hipofizară de gonadotropine, după castrare observîndu-se creșterea activității secretorii a celulelor gonadotropice. Izolarea hipofizei de creier ca după secționarea tijei sau transplantare determină reducerea secreției de gonadotropine, atrofia, anovulația, amenoree și galactoree. Aceste lucrări au fost făcute la animale mici și confirmate în parte la maimuță și multe concepții și detalii privind funcția gonadică a femeii au fost deduse din extrapolări de la experiențe pe animale și deduse și prin analogie din patologia umană.

În ultimele trei decenii progresele biochimiei și imunologiei au permis izolarea și identificarea neurohormonilor hipotalamici (V. Vigneaud, A. V. Schally, R. Guillemin. A. Kastin, A. Arimura etc.), precum și sinteza unora din aceștia. Accesibilitatea hormonilor peptidici, dar și a celor steroizi în stare pură a permis dezvoltarea unor metode radioimunologice (RIA) de dozare a acestora din lichide biologice (plasmă, urină, lichid folicular) ; hormonii steroizi fiind cuplați covalent cu proteine animale sau umane acționează ca haptene și devin imunogenici.

Principiul unei metode RIA constă în amestecul unei cantități cunoscute de hormon marcat cu un radioizotop, cu o cantitate cunoscută de anticorp ; se stabilește un echilibru între hormonul marcat liber, anticorpul liber și cel legat de hormon. Dacă se adaugă în amestec hormon nemarcat în cantitate cunoscută, atunci scade concentrația hormonului marcat fixat de anticorpi (inhibiție competițională). Dacă se separă hormonul liber și cel fixat de anticorpi prin variate metode și se determină radioactivitatea acestor

Scanned with OKEN Scanner

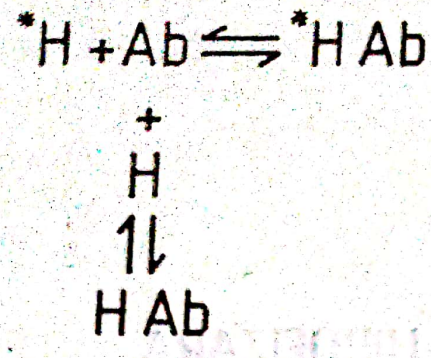


Fig. 1. Principiul metodei radioimunologice (G. E. Abraham).

două fracțiuni, pot fi construite curbe standard cu ajutorul cărora se pot măsura cantitățile de hormon din probele de plasmă. Schema de pe fig. 1 rezumă principiul metodei (G. E. Abraham, 1975).

Metoda este specifică, practică și rapidă, superioară metodelor chimice, biologice și cromatografice ; este foarte sensibilă (la limita de 10^{-12} g/ml ser adică picograme/ml) și foarte precisă (cu un coeficient de variabilitate sub 10—15%). Probele de plasmă recoltate succesiv pot fi conservate prin congelare pe perioade lungi pînă la efectuarea determinărilor fără să se altereze rezultatele. Din metoda inițială a lui Abraham au fost imaginate și alte metode RIA, din ce în ce mai sofisticate și mai precise.

Neajunsurile metodelor RIA cuprind costul ridicat al kiturilor, riscul de iradiere pentru cei ce fac determinările și instabilitatea radioizotopilor datorată timpului scurt de înjumătățire. Un progres important cu perspective spectaculoase în dozarea hormonilor polipeptidici alături de alte metode de diagnostic și de tratamente imunologice a fost făcut de separarea anticorpilor monoclonali de C. Milstein și G. Kohler, (1975), prin hibridarea limfocitelor splenice de șoareci, sensibilizate la antigeni cu mai multe determinante, cu celule de mielom multiplu. Hibridoamele produc anticorpi multipli, specifici față de unele părți ale structurii moleculare a antigenului. Izolarea și multiplicarea separată a acestor clone de celule hibride constituie o sursă inepuizabilă de anticorpi specifici monoclonali față de antiserurile convenționale multiclonale. Introducerea imunofluorometriei „time resolved" și a imuno-chimioluminiscenței au permis deja folosirea practică a unei metode de determinare a HCG din primele zile de sarcină și a secreției ciclice de LH pentru stabilirea unui program de fertilizare *in vivo* și *in vitro* (Strenman, 1985).

GONADOSTATUL FEMININ

Cuplarea și sincronizarea aparatelor și sistemelor organismului, precum și modularea lor adaptativ funcțională la factorii de mediu presupune existența la animalele superioare a unor mecanisme specifice, care să se suprapună fenomenelor de automatism celular și de interferențe intercelulare și interorganice. Aceste mecanisme sînt realizate de sistemele neurovegetativ și neuroendocrin.

Gonadostatul feminin este un aparat complex homeostatic, ce cuprinde structuri nervoase și endocrine care coordonează, reglează și integrează aparatul genito-mamar. Deși se vorbește de un gonadostat feminin în toate perioadele vieții, principalele lui mecanisme se desfășoară în perioada adultă de reproducere.

Scanned with OKEN Scanner

În centrul reglării funcțiilor gonadice (sexuală, menstruală, de reproducere) se află hipotalamusul, ca un dispecer care convertește impulsurile superioare nervoase în semnalele neurohormonale („releasing hormones"), ce acționează asupra hipofizei, care la rîndul ei eliberează hormoni specifici de stimulare asupra glandelor endocrine periferice. La rîndul lor, acestea produc hormoni cu acțiuni generale metabolice specifice pe organele țintă. Prin hormonii săi steroizi ovarul trimite semnale receptorilor nervoși sensibili din sistemul limbic și hipotalamus, precum și hipofizei, creînd circuite cibernetice de reglare prin recontrolul (feedback) stimulator sau inhibitor. O schemă simplificată a gonadostatului cu influențele reciproce ale componenților săi este arătată în fig. 2 (Dorothy B. Ville, 1975).

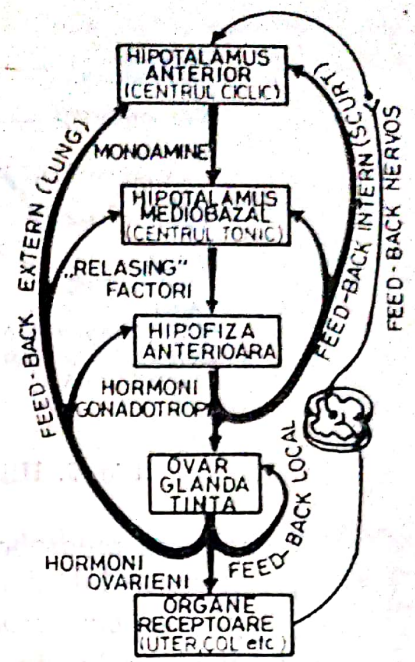


Fig. 2. Sistemul hipotalamo-hipofizo-ovarian.

Deși sistemul hipotalamo-hipofizo-ovarian formează o unitate funcțională, pentru o mai bună înțelegere vor fi descrise separat în cele ce urmează componentele sale morfofuncționale.

1.1. HIPOTALAMUSUL

Hipotalamusul este o structură fundamentală a sistemului nervos cu multiple roluri în reglarea și coordonarea funcțiilor vitale, placa turnantă dintre sistemul nervos și endocrin, locul unde informația nervoasă este convertită în semnale hormonale.

1.1.1. STRUCTURA

Situat în zona ventrobazală a diencefalului, hipotalamusul constituie podeaua ventriculului III și partea inferioară a pereților laterali ai acestuia. În mare, este delimitat anterior de chiasma optică, posterior de marginea dorsală a corpilor mamilari, medial de ventriculul III, iar inferior se continuă prin tija pituitară cu hipofiza. Topografic are trei regiuni cu neuroni dispuși sub formă de nuclei sau difuz :

— *regiunea anterioară*, cu nucleii supraoptic, supraoptic accesor și paraventricular. Această regiune mai cuprinde funcțional și aria preoptică, nucleul suprachiasmatic, nucleul retrochiasmatic și nucleul hipotalamic anterior ;

Scanned with OKEN Scanner

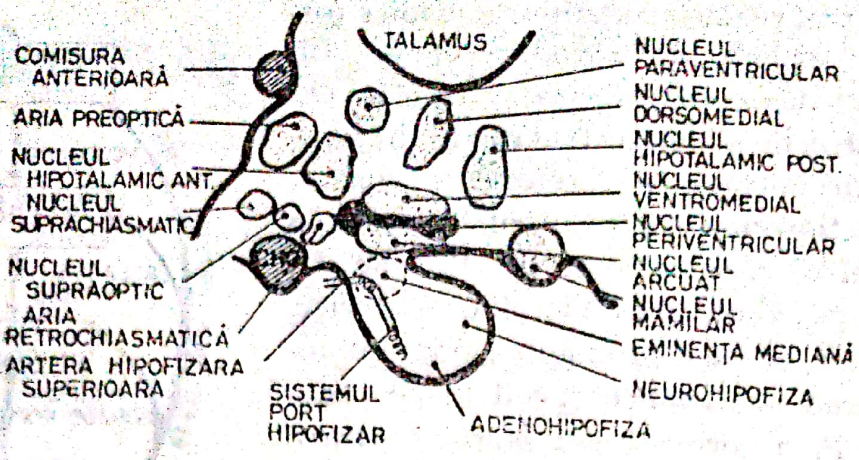


Fig. 3. Hipotalamusul în prezentare schematică.

— *regiunea mediobazală* (infundibulo-tuberiană), ce cuprinde nucleii arcuat, ventromedial, dorsomedial și nucleul hipotalamic posterior ;

— *regiunea posterioară* cu nucleii premamilari și mamilari.

Nucleii și ariile din jurul ventriculului III formează un sistem periventricular cu rol în controlul adenohipofizei.

1.1.2. CONEXIUNILE HIPOTALAMUSULUI

Ca stație centrală de integrare funcțională, hipotalamusul are conexiuni nervoase și neurohormonale. În lumina unor date actuale deosebirile dintre cele două sisteme de integrare apar din ce în ce mai estompate, mediatorii chimici putînd avea și rol de hormoni (de exemplu dopamina — PIF), iar hormonii hipotalamici pot să aibă rol de mediatori (ADH) sau de neuromodulatori prin modificarea conductibilității chimice a membranelor postsinaptice. Topografic, conexiunile hipotalamusului au fost împărțite în intra- și extrahipotalamice. Conexiunile cu alte structuri nervoase se fac în principal prin monoamine cu rol de mediatori, iar cele neurohormonale cu hipofiza posterioară prin sistemul hipotalamo-neurohipofizar și cu hipofiza anterioară pe cale vasculară prin sistemul port hipotalamo-adenohipofizar. Alte conexiuni sînt posibile pe calea lichidului cefalorahidian din ventriculul III. Deoarece cele mai importante aferențe hipotalamice care intervin în reglarea funcției gonadotrope sînt cuprinse în sistemul limbic, acest complex structural și conexiunile lui cu hipotalamusul vor fi descrise mai în amănunt.

1.1.2.1. CONEXIUNI NERVOASE

• *Sistemul limbic* cuprinde o formațiune corticală lobul limbic și formațiuni subcorticale, care includ nucleii amigdalieni și septali.

• *Lobul limbic* este situat pe fața interioară a emisferelor și cuprinde mai mulți giruși (cingulat, dentat, parahipocampic, subcalos) dintre care girusul hipocampic situat în jurul fisurii cu același nume controlează în primul rînd funcția gonadotropă. Axonii girusului hipocampic formează

Scanned with OKEN Scanner

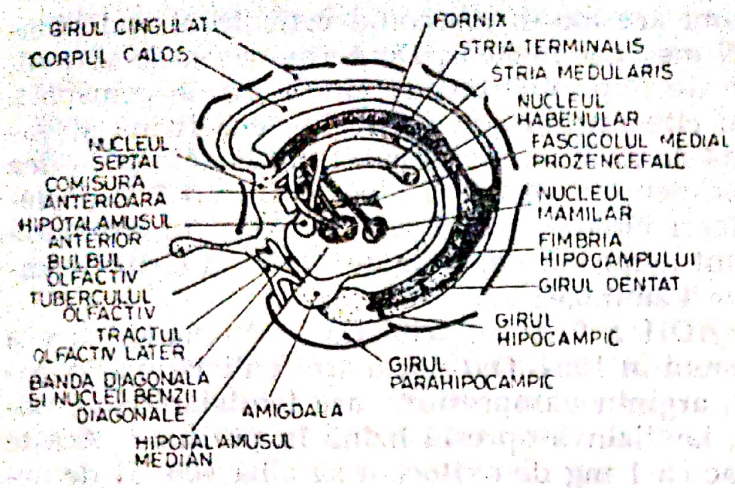


Fig. 4. Structuri ale sistemului limbic și hipotalamusului.

două bandelete, fimbriile, care reunite sub corpul calos pe linia mediană formează fornixul. La nivelul comisurii anterioare se împarte în fibre *precomisurale,* distribuite nucleilor septali și în continuare ariei laterale preoptice și hipotalamusului anterior și în fibre *postcomisurale,* care se termină în nucleii mamilari, talamus și tegmenul mezencefalic. O parte din aceste fibre formează tractul cortico-hipotalamic conectat cu aria hipotalamică mediobazală.

• *Formațiunile subcorticale.* Nucleii amigdalieni sînt situați în regiunea dorsomedială a lobului temporal ; au aferențe olfactive și o cale eferentă principală prin stria terminalis spre aria preoptică și hipotalamusul mediobazal.

Nucleii septali, mediali și laterali sînt formațiuni subcorticale situate înaintea comisurii anterioare. Aceștia sînt conectați cu hipocampul prin fornix, cu nucleii amigdalieni prin tractul benzii diagonale și primesc aferențe și din formațiunea reticulată a mezencefalului.

1.1.2.2. CONEXIUNI NEUROHORMONALE

1.1.2.2.1. Sistemul hipotalamo-neurohipofizar

Cu toate că funcția endocrină a sistemului nervos nu constituie un apanaj numai al hipotalamusului în sensul că și alte structuri nervoase secretă hormoni, iar denumirea de neurohormoni este improprie deoarece aceștia sînt secretați și de alte țesuturi, se păstrează pentru hipotalamus denumirea de creier endocrin.

Celulele din nucleii supraoptic (NSO) și paraventricular (NPV) din hipotalamusul anterior au talie mare și își proiectează în cea mai mare parte axonii lor în hipofiza posterioară, constituind o unitate morfofuncțională hipotalamo-neurohipofizară (fig. 10). Hipofiza posterioară este considerată o structură nervoasă conectată hipotalamusului, cu rol de depozit pentru hormonii secretați de NSO și NPV și anume vasopresina (ADH) și respectiv oxitocina. Studii mai amănunțite au demonstrat că NSO trimite unele terminații axonice și către zona externă a eminenței mediane, precum și către alte zone extrahipotalamice. Nucleul supraoptic sintetizează în primul rînd ADH, iar nucleul paraventricular mai ales oxitocina, dar și

Scanned with OKEN Scanner

ADH. Sinteza acestor hormoni are loc în ribozomii reticulului endoplasmic sub influența unui ARN mesager nuclear. De pe matricea de sinteză, oxitocina și ADN sînt eliberate împreună cu proteinele lor de transport, neurofizinele, fiecare pentru cîte un hormon (oxitocin-neurofizina și vasopresineurofizina) sub formă de granule secretorii, transportate pe calea axonilor tractului hipotalamo-neurohipofizar și stocate în hipofiza posterioară, de unde hormonii liberi biologic activi sînt secretați în circulația generală. Cei doi hormoni sînt nonapeptide, formate dintr-un ciclu pentapeptidic și o catenă lineară de 4 aminoacizi :

Structura oxitocinei și ADH a fost lămurită de V. Vignaud, care a reușit și sinteza acestor hormoni în 1954. Oxitocina are fenilalanină în poziția 2 și lizină în poziția 8, arginin vasopresiuna are fenilalanină în poziția 2 și lizină în poziția 8, iar lizinvasopresia lizină în poziția 8. Aceste diferențe structurale mici fac ca 1 mg de oxitocină să aibă 400 UI de activitate ocitocică pe uterul de șobolăniță și numai 1 UI de activitate antidiuretică, iar arginin-vasopresina 300 UI de activitate antidiuretică la șobolan și numai 15 UI de activitate ocitocică.

Oxitocina sintetică este comercializată sub formă de fiole de 2 UI, 5 UI și 10 UI pentru administrare parenterală (Syntocynon, Pitocin, Oxistin) și dezaminoxitocina (Sandopart, ODA, Syntocinon) sub formă de tablete de 50 mg pentru administrarea perorală transmucoasă.

Principalele acțiuni fiziologice ale oxitocinei constau în contracția fibrelor miometriale și a celulelor mioepiteliale specializate, care înconjură alveolele mamare. Oxitocina eliberată reflex din neurohipofiză prin excitația mamelonului în timpul suptului induce contracția fibrelor mioepiteliale și ejecția laptelui. La naștere, prin distensia colului uterin are loc eliberarea oxitocinei sub formă de valuri (reflex Fergusson). Hormonul ocitocic este eliberat și în afara sarcinii sau lăuziei la femei adulte prin stimularea sînilor, precum și în timpul actului sexual. Oxitocina este rapid inactivată în plasmă și țesuturi de o enzimă, oxitocinaza (cistinaminopeptidază) ; timpul de înjumătățire a unui hormon marcat este de 3 minute. De aceea determinările plasmatice sînt greu de făcut din cauza secreției sub formă de unde și inactivării rapide. Au fost imaginate me-

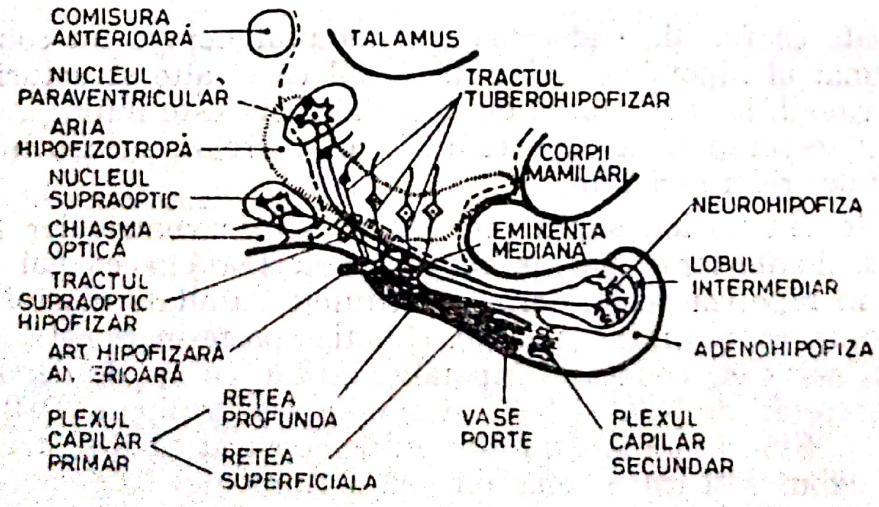


Fig. 5. Sistemul venos port hipotalamo-adenohipofizar — Aria hipofizotropă.

tode biologice de determinare care au folosit modificările de presiune pe canalele galactofore canulate sau contractilitatea fibrelor mioepiteliale izolate din glande mamare. În ultimele două decenii au fost dezvoltate metode RIA de determinări plasmatice de Chard și colab. (1970, 1972), P. Kumeresan și colab. (1914), și M. Y. Dawood și colab. (1978). Studiile concentrațiilor plasmatice au furnizat rezultate variabile, adesea contradictorii. În general, părerile actuale converg către concepția că oxitocina este secretată în cantități crescînde în timpul sarcinii, cu o creștere abruptă în timpul travaliului, valorile maxime fiind atinse în timpul expulziei fătului. Secreția este sub formă de unde induse de reflexul Fergusson. Urmărind printr-o metodă RIA conținutul de oxitocină al hipofizelor de feți umani de diferite vîrste, P. S. Khan și colab. au constatat că hormonul este prezent la feți încă din săptămîna a 14-a de sarcină și crește progresiv pînă la termen de peste 50 de ori, sugerînd rolul posibil al oxitocinei fetale în declanșarea nașterii. Determinările făcute de M. Y. Dawood și colab. în 1978 de oxitocină în vasele ombilicale au demonstrat valori mai mari la făt decît la mamă și un gradient arteriovenos ombilical, sugerînd de asemenea participarea fătului la declanșarea nașterii.

Motilitatea fibrei musculare uterine este dependentă de constelația hormonală și de interacțiunile diverșilor factori ocitocici și tocolitici. Astfel, estrogenii cresc contracția oxitocin indusă a miometrului, iar progesteronul, drogurile beta-mimetice și inhibitorii de calciu o scad. Oxitocina pare să acționeze prin eliberarea calciului din depozitele intracelulare miometriale și anume suprafața internă a membranelor celulare, reticulul sarcoplasmatic și mitocondrii (E. Carstens, 1974).

Oxitocina este larg folosită în practica obstetricală pentru inducerea activității contractile uterine sau corectarea travaliilor hipokinetice, precum și în hemoragiile prin atonie din postpartum. Calea obișnuită de administrare este cea intravenoasă, continuă sau intermitentă, dozele fiziologice la termen fiind de 5—12 mUI/minut. Este necesară monitorizarea contracțiilor și a ritmului cardiac fetal. Calea perorală cu ODA, după entuziasmul din deceniul trecut, este mai puțin agreată.

Datorită efectului antidiuretic redus dar prezent, trebuie evitată administrarea oxitocinei într-un volum mare de lichid hipoton, deoarece au fost comunicate (Potter, Whalley, Leventhal și Reid) cazuri de intoxicații cu apă manifestate prin edem cerebral și convulsii la gravide în travaliu.

Hormonul antidiuretic (ADH), impropriu denumit și vasopresină, este secretat de nucleii hipotalamici, care au osmoreceptori. Stimulul secreției de ADH este creșterea presiunii osmotice și/sau scăderea volemiei și a sectorului hidric extracelular. Controlul secreției de ADH este exercitat și de sistemul limbic ; stimularea electrică a hipocampului și a amigdalei crește secreția de ADH. Acțiunea principală a ADH este antidiuretică, prin creșterea reabsorbției apei în tubii contorți distali și colectori renali, printr-un mecanism incomplet elucidat, la care participă adenilciclaza și AMPc. Leziuni ale neurohipofizei și mai ales ale NSO și NPV induc diabet insipid, cu eliminări de urini hipotone de 10—20 l/24 de ore. Se atribuie ADH și un rol în motilitatea uterină și tubară în timpul ciclului menstrual, iar în timpul actului sexual creșterea secreției de ADH ar avea un rol în ascensiunea spermatozoizilor. Hormonul crește de cîteva ori în

Scanned with OKEN Scanner

timpul sarcinii și i s-a atribuit un rol în patogeneza disgravidiei tardive, unde au fost găsite valori mai crescute, neconfirmate însă de alte studii.

Studii imunohistochimice și RIA au identificat proiecții ale NPV, care se determină în zona externă a eminenței mediane în plexul capilar primar al sistemului port hipotalamo-adenohipofizar. R. L. Vande Wiele în 1978, folosind o tehnică de microcanulare a venelor portale din tija pituitară la maimuțe heparinizate, a găsit în sîngele recoltat din aceste vene concentrații de ADN de 300 de ori mai mari decît în sîngele periferic înaintea secreției ciclice de LH, sugerînd posibilitatea ca ADH să joace un rol în secreția ciclică de LRH. Același autor a izolat o „nicotin-neurofizină ADH" și o „estrogen-neurofizină ADH", aceasta din urmă crescînd imediat după vîrful preovulator de estradiol și avînd un rol în eliberarea mediociclică de LH.

Alte proiecții ale neuronilor hipotalamici magnocelulari care produc ADH au fost identificate către regiunile anterioare ale creierului, nucleul amigdalian și rinencefal și aceste conexiuni ar implica acest hormon în procesele de memorie de lungă durată. Conexiunile cu aria septală și nucleul amigdalian sugerează că ADH ar juca un rol în termoreglare, cele cu unii nervi cranieni în reglarea ritmului cardiac și presiunii arteriale, iar conexiunile cu neuronii preganglionari din substanța cenușie intermediolaterală a măduvei spinării ar influența prin intermediul sistemului nervos simpatic tonusul vascular și funcțiile renale și suprarenale.

1.1.2.2.2. Sistemul hipotalamo-adenohipofizar

• ARIA *HIPOFIZOTROPĂ*. În hipotalamusul mediobazal a fost descrisă între chiasma optică și nucleii mamilari o arie de aspect semilunar, cuprinzînd nucleul arcuat, o parte din nucleul ventromedial, nucleul periventricular și retrochiasmatic, precum și o zonă cu dispoziție neuronală difuză în jurul acestor nuclei, numită de Halasz și Szenthagotay (1968) „aria hipofiziotropă".

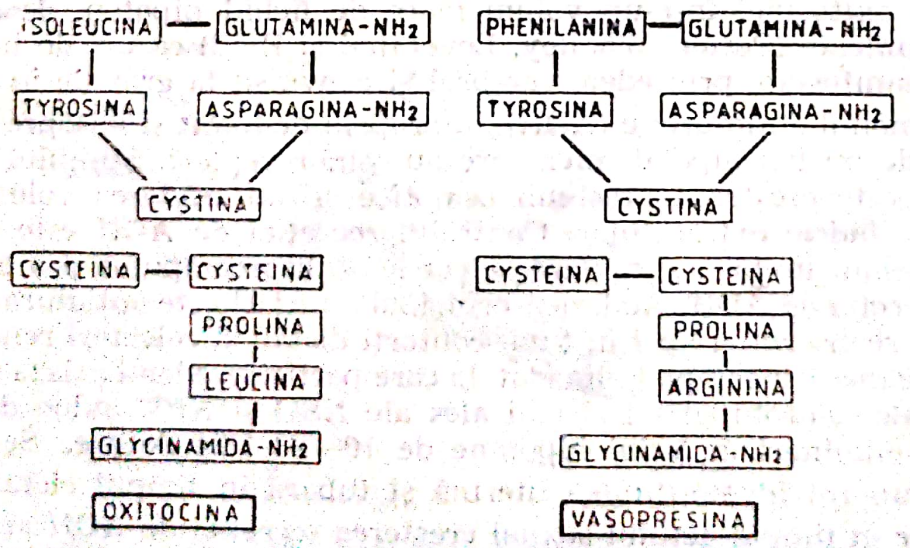


Fig. 6. Structura chimică a oxitocinei și vasopresinei.

Scanned with OKEN Scanner

Neuronii acestei arii sînt de talie mică sau mijlocie (parvocelulari) și sînt fuziformi sau multipolari. Distrugerea acestei arii sau deconectarea ei vasculară de adenohipofiză determină atrofia gonadelor și amenoree-galactoree. Culturile de celule hipofizare își încetează activitatea secretorie endocrină și o reiau dacă în mediu se adaugă mici fragmente din hipotalamusul mediobazal (E. Rosenberg, R. Guillemin, 1955). Grefele de țesut hipofizar în hipotalamusul mediobazal induc reînceperea activității gonadale la șobolanii hipofizectomizați. Studii folosind metode moderne (imunocitochimie, imunofluorescență ; RIA) au demonstrat că neuronii acestei arii au caractere secretorii și au fost denumiți și „neuroni peptidergici", deoarece elaborează și secretă prin prelungirile lor axonice hormoni peptidici cu lanț scurt, activi pe adenohipofiză. Axonii acestor neuroni formează tractul tubero-infundibular, prin care se transportă microveziculele secretate de neuroni în rețeaua primară capilară a sistemului venos port hipotalamo-hipofizar, rețea situată în eminența mediană. Prelungirile dendritice ale neuronilor parvocelulari fac sinapse cu axonii altor neuroni locali intercalari, dar mai ales cu neuronii situați în aria preoptică și sistemul limbic, axoni care eliberează mediatori chimici de tipul monoaminelor biogene. Neuronii zonei hipofizotrope sînt în relație și cu numeroase fibre simpatice adrenergice și colinergice densificate în plexul primar capilar din eminența mediană. Studii de localizare a neuronilor secretori de LRH au arătat că aria mediobazală nu deține exclusivitatea în secreția acestui hormon ; au fost puși în evidență prin metode RIA neuroni secretori de LRN în hipotalamusul anterior în nucleii suprachiasmatici, în regiunea perimamilară și în afara hipotalamusului în nucleii septali și în formațiunile periventriculare (organum vasculosum laminae terminalis, organul subforniceal și organul subcomisural). Au fost descrise și căi secundare de la acești neuroni spre eminența mediană.

• *EMINENȚA MEDIANĂ*

Este o structură neurovasculară situată sub tuber cinereum și constituie o expansiune a planșeului ventriculului III ; se continuă cu tija pituitară. Structural și funcțional i se descriu 3 straturi : 1) extern (zona de contact, palisadică externă), care conține plexul primar al arterelor hipofizare, în care se termină tractul tubero-hipofizar prin care sînt deversați neurohormonii, precum și fibre simpatice amielinice prin care sînt deversați mediatorii la nivelul unor contacte neurovasculare (sinapse like) din veziculele axonice în sistemul capilar portal primar ; 2) stratul mijlociu, neurofibros, care conține tractul hipotalamo-neurohipofizar magnocelular și 3) stratul intern (ependimar), care conține recesul ventriculului III, zonă în care celulele ependimare (tanicite) vin în contact direct cu endoteliul capilar primar profund. În această zonă există o cale de deversare directă din lichidul cefalorahidian în circulația portă a hormonilor și mediatorilor, complementară contactelor neurovasculare.

• *SISTEMUL PORT HIPOTALAMO-HIPOFIZAR.* Popa și Fielding au descris în 1930 la șoarece un sistem vascular port, care conectează eminența mediană din hipotalamus cu sinusoidele din hipofiza anterioară, care apoi a fost confirmat la toate vertebratele și la om și constituie o dovadă a controlului hipotalamic asupra adenohipofizei pe cale vasculară, control întrevăzut de Harris.

Originea sistemului port este în arterele hipofizare. Arterele hipofizare superioare iau naștere din porțiunea supracavernoasă a carotidelor interne ; se divid în ramuri anterioare și posterioare, ce se capilarizează în eminența mediană. Arterele hipofizare inferioare emerg din porțiunea intracavernoasă a carotidelor interne, se divid în ramuri mediale și laterale și pătrund în neurohipofiză, formînd un inel arterial.

Pelxul capilar primar din eminența mediană are o rețea superficială și una profundă. Rețeaua superficială este alcătuită din anse capilare

Scanned with OKEN Scanner

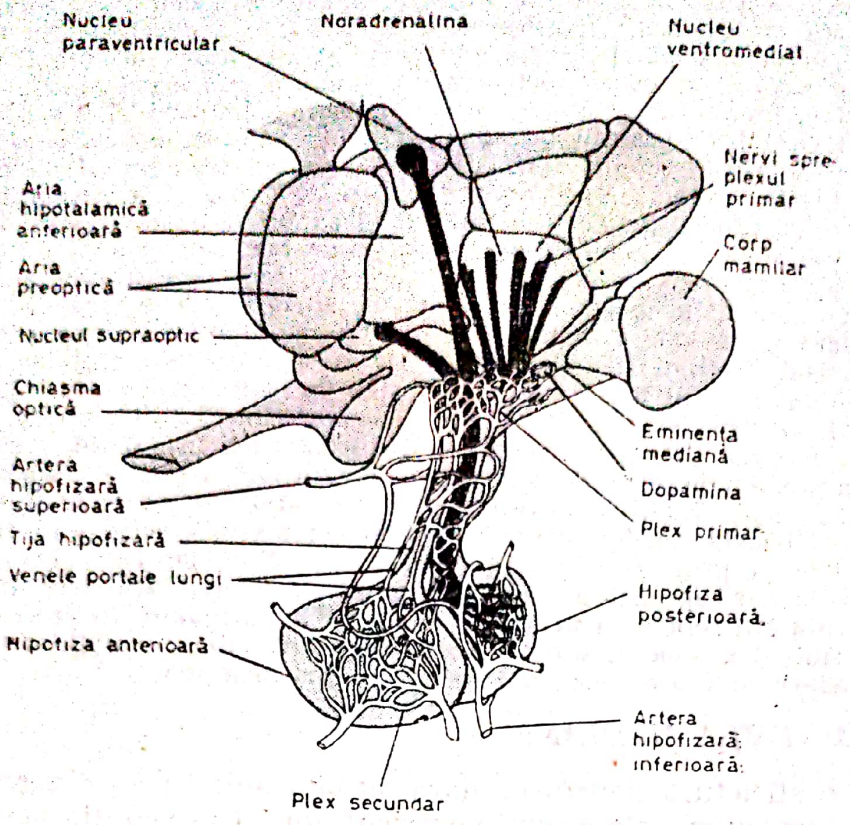


Fig. 7. Corelațiile vasculare și nervoase dintre hipotalamus și hipofiză (A. Frohman, 1975).

scurte situate în zona palisadică externă și capilare lungi, care pătrund în profunzime spre stratul intern, unde se reunește cu o rețea subependimară, rețeaua capilară profundă. Sîngele rețelelor capilare primare este reunit în vase portale lungi care străbat tija hipofizară și se capilarizează din nou în rețeaua capilară secundară de tip sinusoid din cordoanele celulare secretante ale adenohipofizei. Între sîngele și celulele secretorii există doar endoteliu capilar venos și spațiul perisinusoidal, în care se găsesc proiecții viloase ale celulelor secretorii și granule secretorii. Unii au descris două sensuri de circulație prin sistemul port : descendent, prin sistemul port superficial și ascendent prin sistemul profund subependimar.

Inervația sistemului port este simpatică vasomotorie formată din filete ce provin din plexul carotidian.

1.1.2.2.3. Sistemul de reglare a factorilor de eliberare — RRS — (Releasing regulating system)

Acest sistem situat în afara ariei hipofizotrope coordonează activitatea ciclică hipofizo-ovariană, acționînd prin intermediul ariei hipofizotrope în reglarea și eliberarea releasing hormonilor. RRS cuprinde aria preoptică („centrul ciclic"), sistemul limbic și epifiza.

Rolul activității ciclice a acestui sistem este dovedit experimental. Desaferentizarea ariei din hipotalamusul anterior care conține nucleul

Scanned with OKEN Scanner

hipotalamic anterior și aria preoptică prin secționare sau introducerea unei membrane fine deasupra acestor nuclei, menține secreția tonică și ciclică de LRH și ovulațiile ; dacă se izolează aria preoptică-hipotalamică anterioară de hipotalamusul mediobazal se instalează starea de estru prelungit, cu lipsa ovulațiilor și distrofii chistice ovariene. La maimuță însă, după izolarea ariei preoptice de cea mediobazală, R. Vande Wiele constată după cîteva cicluri anovulatorii reapariția ovulațiilor spontane ; fenomenul poate fi explicat prin reorganizarea neuronală sau efect de feedback pozitiv estrogenic direct pe aria hipofizotropă sau pe hipofiză după dezvoltarea foliculilor. Imunizarea maimuțelor cu anticorpi antiestrogenici suprimă ovulația la aceste animale, sugerînd rolul de *pelvic clock* al foliculului matur.

Datele experimentale au demonstrat că există în *aria preoptică* o activitate neuronală ciclică la femeia adultă cu rol în declanșarea vîrfului (peak, surge) de LH preovulator. Funcția de *trigger* a ariei preoptice se păstrează cu o ritmicitate programată genetic cu condiția să fie intacte conexiunile extrahipotalamice și foliculii să fie dezvoltați și să secrete cantități corespunzătoare de estrogeni. Este posibil ca vîrful de estrogeni preovulator să fie semnalul care printr-un feedback pozitiv să constituie trigger-ul pentru LH prin intermediul ariei preoptice. Transmiterea semnalului preovulator de la aria preoptică la cea hipofizotropă se face pe calea neuronală prin mediatorii chimici de tip noradrenalină și dopamină și este posibilă și o cale lentă prin lichidul cefalorahidian și eminența mediană.

Așa cum s-a mai arătat, izolarea completă la animalul de experiență a complexului preoptic și agregatului mediobazal permite menținerea ovulațiilor spontane. Totuși, sincronizarea evenimentelor ciclului și manifestările comportamentele legate de reproducere sînt asigurate de etajele superioare, în special de sistemul limbic.

Pe măsură ce se complică organizarea sistemului nervos pe calea filogenetică, între sistemul senzitivo-senzorial și cel motor apar sisteme de analiză și integrare, ce permit o mai bună adaptare a organismului la influențele dezintegratoare ale factorilor de mediu. Sistemul de prim ordin de analiză și integrare este reprezentat de formațiunea reticulară. Al doilea *sistem de analiză* și *integrare este cel limbic,* care permite reacții mai adecvate mediate nervos sau neuroumoral prin hipotalamus. La vertebratele superioare și la om, apare al treilea sistem de analiză și integrare, *sistemul talamo-cortical,* care permite o analiză mai potrivită a factorilor de mediu extern și intern și răspunsuri mai elastice, care asigură funcțiile comportamentale. Legăturile neocortexului cu hipotalamusul sînt puține (tract corticohipotalamic), conexiunile făcîndu-se indirect, prin sistemul limbic. În sistemul limbic MacLean a descris (1972) două circuite comportamentale ; 1) circuitul amigdalian, cu rol în comportamentul alimentar și de apărare și 2) circuitul septal, care trece prin hipocamp și nucleii septali, care participă la menținerea speciei cu rol în comportamentul sexual și cel matern. Neuronii hipocampului și nucleilor septali fixează E_2 marcat, ceea ce conferă acestor celule calități de receptori steroizi. Steroizii sexuali modifică potențialele de acțiune ale celulelor nervoase prin influențarea activității ATP din membranele celulare. Au fost descrise în mezencefal două căi : una noradrenergică care stimulează secreția de gonado-

Scanned with OKEN Scanner

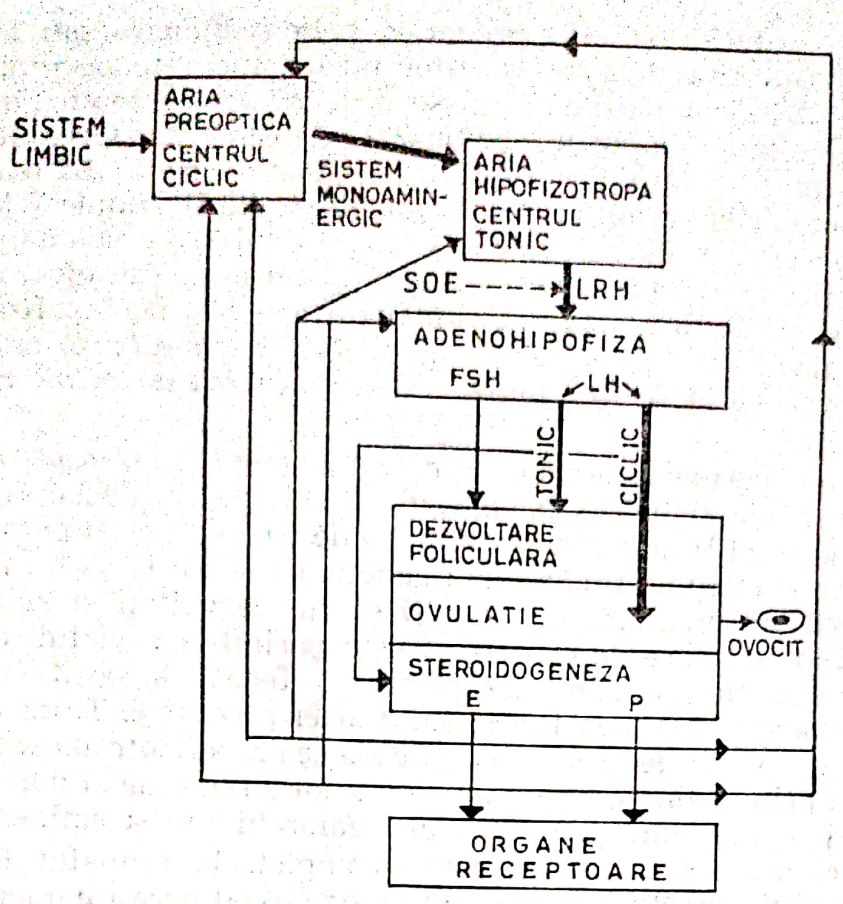


Fig. 8. Schemă integrativă a gonadostatului (A. Cioltei, modificat).

tropine și alta serotoninergică blocantă, conectate cu sistemul limbic prin fasciculul median al creierului mijlociu.

La om comportamentele stereotipe de la animalele inferioare sînt supuse controlului cortical, devenind adaptabile și anticipate. Factorii sociali, rasiali, de cult, intervin în sexualizare și în comportamentul reproductiv, prin intermediul neocortexului.

Schema din fig. 8 (A. Cioltei, modificată) rezumă relațiile dintre RRS, centrii tonic și ciclic, adenohipofiză și steroizii ovarieni în declanșarea ovulației.

1.1.3. EPIFIZA

De la concepția mecanicistă a lui R. Descartes care localiza „sediul sufletului" în glanda pineală, cercetătorii sec. XX au adus unele clarificări privind rolul acestei glande, mai întîi prin studii la mamifere inferioare și în ultimele decenii și la om. Extirparea glandei pineale induce hipertrofia gonadelor, iar administrarea unui extract al glandei identificat de Lerner ca melanotonină, atrofia gonadei. La om tumorile distructive ale glandei pineale determină o pubertate precoce. Izolarea melanotoninei și clarificarea sintezei acesteia în glanda pineală a așezat epifiza în grupul

Scanned with OKEN Scanner

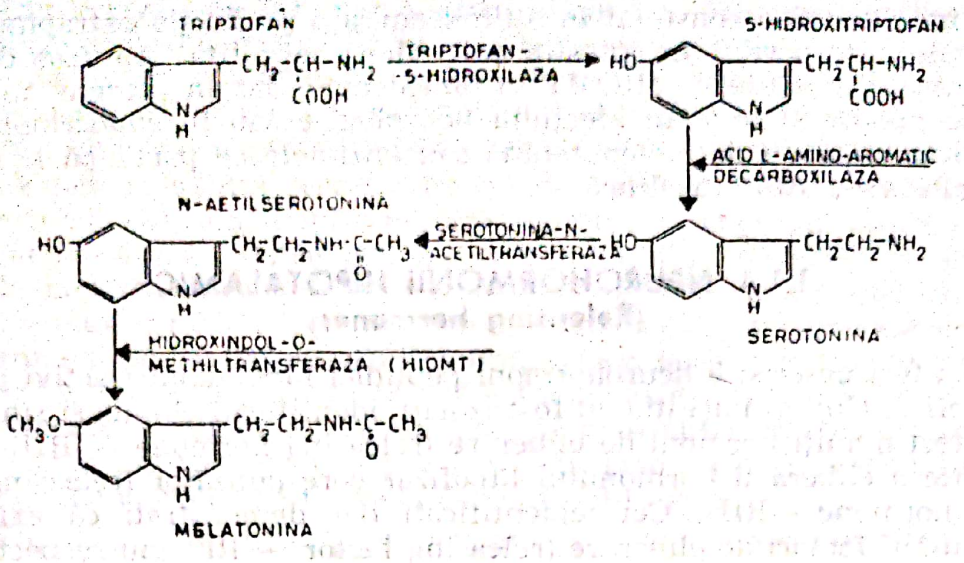


Fig. 9. Sinteza melanotoninei din triptofan, via serotonină.

transductorilor neuroendocrini. A. Kappers a clarificat în 1961 căile prin care epifiza intervine prin produșii săi principali melanotonina și serotonina în controlul inhibitor al funcției gonadotrope. Acestea implică organul vederii, tractusurile optice accesorii și inervația simpatică toracică superioară, care face sinapsa în ganglionul cervical superior ; fibrele postganglionare se termină în glanda pineală, în celulele pineatice. Mediatorul simpatic este noradrenalina. Extirparea ganglionului cervical superior suprimă variațiile nictemerale de secreție a melanotoninei. Sinteza melanotoninei se face din triptofan și calea sintetică trece și prin serotonină, ca produs intermediar:

Stimulul sintezei melanotoninei este constituit de variațiile nictemerale, secreția maximă avînd loc în timpul nopții, sau la expunere la întuneric. Melanotonina este deversată în lichidul cefalorahidian, prin care își exercită acțiunea de inhibitor. S-a dovedit la animale că creșterea melanotoninei în LCR apare și în situații de stres. Melanotonina și serotonina sînt inhibitori ai secreției de hormoni gonadotropi. Calea de deversare pare să fie prin LCR în diferitele structuri din jurul ventriculului III ; concentrația melanotoninei este de cîteva ori mai mare în lichidul cefalorahidian decît în plasmă. Studiile la om au fost mult timp îngreunate de lipsa unor metode fine de determinare a melanotoninei. De la metodele biologice destul de precise dar greoaie, s-au dezvoltat în ultimii ani metode RIA cu o sensibilitate de pînă la 25 pg/ml. Recent a fost dezvoltată o metodă foarte precisă și selectivă, care combină cromatografia gazoasă cu spectrofotometria de masă.

La om s-au confirmat variațiile nictemerale, cantitățile din LCR și sînge fiind mai crescute în timpul nopții (de la ora 23 la 7). Mai mulți factori ca : vîrsta, sexul, starea endocrină, sezonul, regimul alimentar, variațiile de somn și veghe legate de ocupație și stres provoacă variații ale secreției de melanotonină și de serotonină. Unele medicamente inhibă enzima hepatică principală 6-indol hidroxilaza, care catalizează hidroxi-

Scanned with OKEN Scanner

larea indolilor. S-a constatat în ultimii ani și o producție extrapineală de melanotonină, posibil în intestin prin flora saprofită. Au fost descrise concentrații crescute de HIOMT în pinealoame, dar în prezent nu există metode precise și teste în afecțiuni neurologice sau în endocrinopatii în care determinările de melanotonină sau enzimele ce participă la sinteza sa să aibă vreo utilitate clinică.

1.1.4. NEUROHORMONII HIPOTALAMICI (Releasing hormones)

Au fost descrișI 9 neurohormoni peptidici hipotalamici activi pe adenohipofiză. Unii din aceștia au fost izolați, identificați chimic și sintetizați și au fost numiți hormoni de eliberare (releasing hormone — RH) sau de inhibiție a eliberării hormonului hipofizar corespunzător (releasing inhibiting hormone —RIH). Cei neidentificați dar demonstrați că există au fost numiți factori de eliberare (releasing factor — RF) sau respectiv factori de inhibiție a eliberării (releasing inhibiting factor — RIF). Acești neurohormoni și neurofactori sînt :

- GRH (GH-RH, SRN), neurohormonul de eliberare a hormonului de creștere,
- GH-RIN (GIH, SIH) sau somatostatin, neurohormonul de inhibiție a eliberării hormonului de creștere,
- GnRH (LRH, FSH-RH/LH-RH) neurohormonul de eliberare a gonadotropinelor,
- PIF (PRIF, PRIH) neurofactor identic cu dopamina, care inhibă eliberarea prolactinei,
- PRF — factor de eliberare a prolactinei, ipotetic la femeie,
- CRH — neurohormon de eliberare a corticotropinei,
- TRH — neurohormon de eliberare a tireotropinei,
- MRF (MRH) — factor de eliberare a hormonului melanocitostimulant,
- MIP (MRIN, MRIF, MIH) factor de inhibiție a eliberării hormonului melanocitostimulant.

Neurohormonii implicați direct în funcția genitomamară sînt GnRH (LRH) și dopamina.

1.1.4.1. GnRH (NEUROHORMONUL DE ELIBERARE A GONADOTROPINELOR)

GnRH (Gonadotropin releasing hormone) asigură sinteza și eliberarea gonadotropinelor hipofizare FSH și LH. A fost izolat, definit chimic și sintetizat de A. Schally și colab. în 1971, este un decapeptid identic la diferite specii (porc, oaie, om). Secvența celor 10 aminoacizi este următoarea :

Ac. Piroglu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2

Au fost identificate resturi tri- și tetrapeptidice cu acțiune similară, dar mai redusă și un derivat, AY-25.265, cu acțiune prelungită. Fragmentele de Tyr-His-Trp-Ser-Arg și acid piroglutamic conferă moleculelor activitatea biologică. Studiile efectuate în laboratorul lui R. Guillemin au arătat că substituirea restului His creează antagoniști ai LRH, care ar putea

Scanned with OKEN Scanner

constitui derivați cu rol contraceptiv temporar. Substituirea Gly cu Trp dextrogir a produs derivați „Super LRF", care pot să determine la animalul de experiență ovulații în doze de mii de ori mai mici decît LRH ; dozele mari au un efect paradoxal inhibitor prin fenomenul de reglare reductiv hipofizară a receptorilor ovarieni pentru gonadotropine.

La femeia adultă secreția tonică de LRH se face în principal prin aria arcuată ventromediană a hipotalamusului și cea clinică este comandată de aria preoptică (centru ciclic) : sistemul limbic are efect de modelare fină la factorii externi și psiho-sociali, iar epifiza un rol inhibitor. Controlul acestor centri se face prin intermediul monoaminelor biogene : noradrenalina și dopamina au efecte stimulatoare, iar serotonina și melanotonina inhibitoare. Modelarea secreției tonice este posibil să aibă loc printr-un feedback direct estrogenic asupra neuronilor peptidergici, iar cea ciclică prin estrogen-neurofizina ADH sau prin creșterea sensibilității celulelor gonadotrope hipofizare la LRH prin estrogeni.

Fluxul real de LRH prin sistemul port hipotalamohipofizar nu este cunoscut. Prin cateterizarea venelor portale la nivelul șeii, R. Vande Wiele a colectat prize separate de sînge la maimuțe heparinizate ; a constatat că LRH este eliberat în sîngele port sub formă de unde pulsatile circumorale sincrone cu cele de LH. Determinările RIA au apreciat la 300—400 *ng*/ml concentrațiile de LRH din sîngele port hipotalamo-hipofizar. Administrarea de estradiol 17-β scade amplitudinea undelor de LH hipofizar, dar nu le modifică pe cele de LRH, sugerînd că estrogenii ar influența numai eliberarea LH hipofizar.

Au fost dezvoltate metode de determinare RIA a GnRH de N. Rosenblum și colab. în 1976 și de S. Axel în 1979. Printr-o metodă sensibilă de dubli anticorpi RIA folosită la determinări din țesuturile hipotalamice acest autor a găsit la femei normale cu cicluri ovulatorii valori plasmatice medii de 20,5 pg/ml în faza foliculară, 19,4 pg/ml în faza luteală și 17,6 pg/ml la mijlocul ciclului, coincident cu vîrful de LH. Reluînd determinările corelative în 1981 ale valorilor de LRH, LH, FSH și de prolactină (PRL) pe perioada de 3—5 ore și din 20 în 20 minute a constatat în fazele foliculară incipientă și luteală avansată un sincronism între pulsurile de LRH și de LH, dar nu și de FSH. În perioada periovulatorie (fazele foliculară tardivă și luteală incipientă) nu au mai fost găsite corelații între concentrațiile și tendințele de LRH și de LH. LRH ar avea două influențe independente asupra celulelor gonadotrope și anume de sinteză și de eliberare, funcții care ar putea fi reglate de estrogenii circulanți, concentrațiile mici favorizînd sinteza și cele mari eliberarea LH. Estrogenii și progesteronul ar rupe sincronismul dintre LRH și LH, foliculul controlîndu-și propriul destin prin estrogeni, fapt demonstrat la oameni și la maimuțe fără axa hipotalamo-hipofizară intactă, la care s-a administrat LRH.

Inactivarea unui LRH sintetic marcat cu un radioizotop se face în plasmă în 40—60 de minute sau mai puțin și timpul de înjumătățire este de 4—10 minute. Se consideră că grație particularităților circulatorii portale se obțin concentrații eficiente de LRH în adenohipofiză, hormonul „scăpat" în circulația generală este rapid degradat de enzime. De aceea, pentru un efect terapeutic sau cu valoare de test sînt necesare doze mari, de ordinul microgramelor, în administrare prelungită sau pulsată. Se consi-

Scanned with OKEN Scanner

deră că LRH joacă un rol de „amplificator în cascadă" asupra celulelor gonadotrope. Picograme de LRH induc secreția de LH și FSH în concentrații de 1000 ori mai mari în plasmă (de ordinul nanogramelor), iar aceștia la rîndul lor induc secreția de steroizi sexuali ovarieni în concentrații de micrograme, efectul amplificator final fiind peste 10^6.

Accesibilitatea unui LRH sintetic (Factrel) a constituit premiza pentru dezvoltarea unor teste dinamice ale axului hipotalamo-hipofizar pentru diferențierea unor sindroame hipogonadotrope de origine hipotalamică de cele de origine hipofizară ; de asemenea, pentru corectarea unor hipogonadisme hipogonadotrope și mai ales tratamentul unor sterilități cu anovulație. Stimularea cu GnRH ar lăsa mecanismul de feedback intact, prevenind astfel sindromul de hiperstimulare și sarcinile multiple. Testele de LRH și utilitatea lor clinică vor fi discutate în altă parte. Introducerea testului cu LRH a permis să se deducă unele aspecte fiziologice privind relațiile hipotalamo-hipofizare. După un bol de LRH intravenos de 100 µg administrat la femei normale s-a constatat că răspunsul hipofizar de creștere a LH a fost mai mare decît de FSH și a fost inegal în faza foliculară (incipientă, medie și preovulatorie), fiind maxim în perioada preovulatorie (R. Mortimer, 1976).

Răspunsul inegal de LH și de FSH a făcut pe unii să susțină că ar exista 2 releasing hormoni hipotalamici (FSH-RH și LH-RH) sau două resturi de GnRH, fiecare activ pe receptori specifici de FSH și de LH. În prezent se consideră că există un singur GnRH (LRH) și că răspunsul inegal de LH și FSH este dependent de concentrația sangvină a steroizilor ovarieni ce modulează acțiunea LRH pe celulele gonadotrope hipofizare. S-a considerat la început că GnRH ar stimula numai eliberarea hormonilor gonadotropi hipofizari și nu și sinteza acestora. Eliberarea de LH și de FSH prin LRH ar declanșa sinteza acestora printr-un mecanism de feedback intracelular ; depleția de gonadotropi ar elibera inhibiția sintezei intracelulare a acestor hormoni. Totuși, unele studii care au demonstrat maturizarea sexuală a animalelor impubere după perfuzii repetate cu LRH și demonstrarea ratei de încorporare a unor aminoacizi marcați în celulele gonadotrope după administrarea de LRH au demonstrat că acest neurohormon are rol în sinteza, depozitarea, activarea și eliberarea hormonilor gonadotropi. Se cumulează din ce în ce mai multe dovezi clinice privind rolul de stimulare al LRH pentru LH și FSH. Astfel, Leucopulos și colab. (1984) prin administrarea pulsatilă de LRH la femei cu hipogonadism hipogonadotrop (pulsuri la 90 minute, calea intravenoasă, în doze de 20 µg) au provocat maturarea foliculară, inducerea ovulațiilor și sarcinii. Tratamente cronice la bărbați cu hipogonadisme hipogonadotrope au dus, prin eliberarea de ICSH, la inducerea sau aplificarea spermatogenezei. Mai multe studii *in vitro* privind rata de încorporare de către celulele gonadotrope a aminoacizilor marcați în prezența LRH, la care s-a adăugat extradiol (E_2), au demonstrat o sinergie între E_2 și LRH în sinteza de LH și de FSH. Studii experimentale au dovedit la maimuțe că E_2 crește sinteza, dar nu și eliberarea de LRH. Folosind o perfuzie cu LRH 0,2 µg/min timp de 4 ore, urmată de 3 pulsuri de LRH, S.S.C. Yen și colab. (1976) au introdus concepția celor 2 rezervoare hipofizare de LH : eliberabil imediat

Scanned with OKEN Scanner

(primul rezervor) și de rezervă (al doilea rezervor). LRH ar avea pe celulele țintă gonadotrope o funcție de sinteză, depozitare, activare și eliberare, iar E_2 ar acționa ca un modulator cu funcție principală pozitivă de sinteză și depozitare și cu funcție negativă sau opusă LRH, de eliberare. După răspunsurile observate la perfuzia cu LRH, urmată de administrarea pulsațiilor de LRH, pe măsură ce nivelurile de estrogeni cresc de la faza foliculară incipientă la cea avansată, este progresiv crescut rezervorul 2, de sinteză și depozitare. Abia în faza foliculară avansată crește și primul rezervor, atunci cînd rezervorul de storaj a atins o creștere de 5 ori. În faza preovulatorie ar avea loc o creștere a eliberării de LH fie printr-o creștere bruscă de LRH determinată de vîrful estrogenic preovulator, fie o activare a LH din rezervorul de storaj prin estrogeni. Knobil a demonstrat experimental pe maimuță că la pulsații egale de LRH creșterea bruscă a estrogenilor ca în faza preovulatorie induce o creștere de 8 ori a eliberării de LH. În faza luteală rezervorul de storaj este mare, cel de eliberare mic, posibil prin reducerea secreției de LRH hipotalamic (fig. 10).

Plecînd de la observația că în menopauză sînt niveluri minime de estrogeni și mari de LH prin eliberare fără sinteză, M. L. Taylor consideră că variațiile nivelurilor de LH pot fi explicate prin modificarea ratei de sinteză sub influența combinată a LRH și E_2, fără să fie necesară concepția celor două rezervoare. Creșterea preovulatorie de progesteron ar putea să determine o creștere de LRH și secundar de LH.

Mecanismul intim de acțiune a LRH nu este bine cunoscut. Într-o primă etapă de identificare sau recunoaștere, LRH s-ar fixa pe membrana celulară activînd adenilciclaza, care la rîndul ei ar stimula sinteza AMPc din ATP, în prezența ionilor de Mg. AMPc, ca al doilea mesager, modifică acțiunea unor enzime celulare influențînd sinteza acizilor nucleici și eliberarea polipeptidelor ribozomale ; această acțiune este mediată de prezența ionilor de Ca și K. Fosfodiesteraza inhibă sinteza și eliberarea de AMPc.

Plecînd de la constatarea că o perfuzie de 2 μg/minut de LRH induce o eliberare inițială de LH și abia după 3—5 ore de perfuzie reîncepe eliberarea de LH. Georgiana Jones consideră că LRH are o funcție de eliberare rapidă, care este un efect de membrană mediat de ionii de Ca și

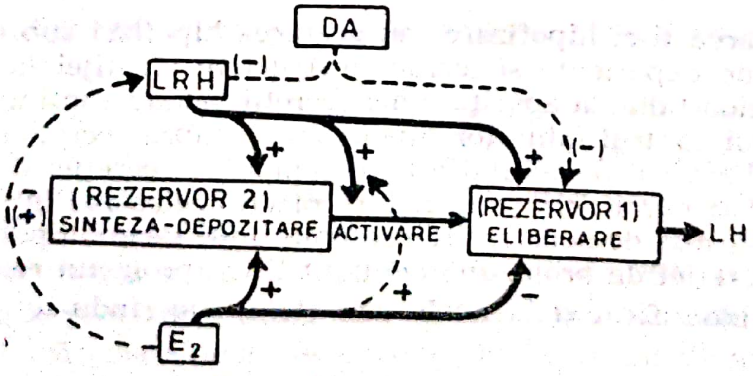


Fig. 10. Concepția lui S.S.C. Yen și colab. (1976), privind cele două rezervoare de gonadotropine hipofizare.

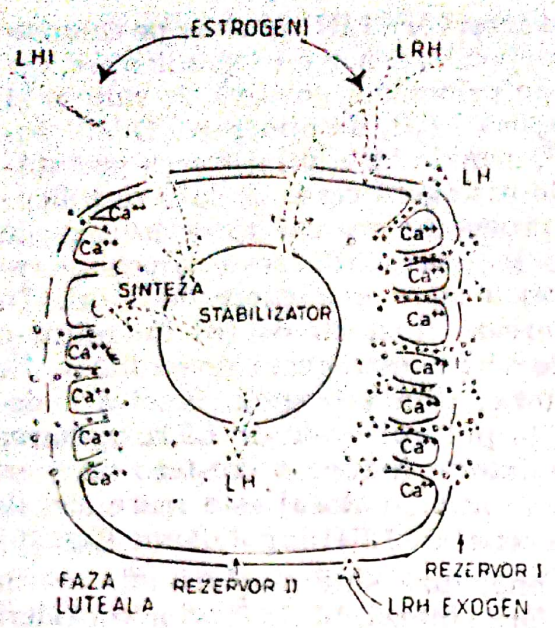


Fig. 11. Efectul estrogenilor asupra sintezei și eliberării LH (Georgiana Jones, 1976).

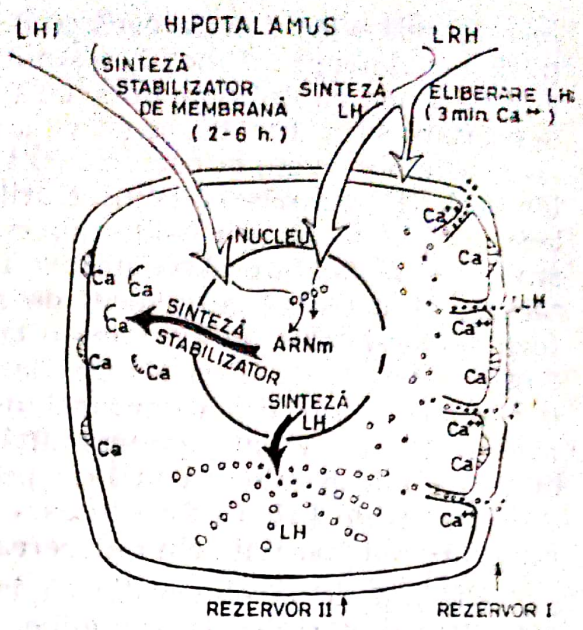


Fig. 12. Mecanismul de sinteză și eliberare a LH (Georgiana Jones, 1976).

un efect mai lent de sinteză prin inducerea unui ARNm nuclear, a cărui acțiunea necesită 2—6 ore de latență (fig. 11).

Sinteza stabilizatorului de membrană (chelator al ionilor de Ca), care inhibă funcția de eliberare a LRH fără să afecteze pe cea de sinteză, ar putea fi determinată de estrogeni fie direct în celula gonadotropă, fie pe calea unui hormon hipotalamic LHI (inhibitorul eliberării de LH, dar nu și de sinteză) și care ar putea fi sintetizat sub influența estrogenilor (fig. 12).

Este posibil ca dopamina să joace un rol de inhibitor al eliberării de LH, perfuzia prelungită cu dopamină scăzînd LH plasmatic. S-a demonstrat că melanotonina ar avea un rol de LHI la șobolan și poate acționa ca inhibitor al eliberării de LH.

1.1.4.2. NEUROHORMONUL DE INHIBIȚIE A SECREȚIEI DE PROLACTINA (PIF)

Secționarea tijei hipofizare sau grefarea hipofizei sub capsula renală la animale de experiență și leziuni distructive ale tijei la femeie (ca în craniofaringiom) duc la apariția unei secreții lactate continue, datorită înlăturării unui control inhibitor hipotalamic asupra secreției de prolactină hipofizară. Factorul de inhibiție hipotalamică a secreției de prolactină al hipofizei a fost numit PIF sau PRIF (prolactin releasing inhibiting factor). La păsări s-a mai demonstrat și prezența unui factor hipotalamic de stimulare a secreției de prolactină denumit PRF (prolactin releasing factor), care a fost identificat și la unele mamifere, sugerîndu-se că ar exista și la femeie.

Unele studii au demonstrat existența unui sistem neuronal tubero-infundibular dopaminergic (TIDA) și majoritatea cercetărilor au identificat

PIF cu dopamina. Dopamina ar exercita efectele inhibitorii asupra secreției de prolactină (PRL) prin deversarea directă în sistemul port hipotalamo-hipofizar. Există și studii care au identificat terminațiile neuronilor dopaminergici hipotalamici proiectate direct printre celulele prolactinice adenohipofizare. S-a susținut și o cale de deversare lentă prin lichidul cefalo-rahidian în rețeaua capilară profundă a eminenței mediane.

Unele droguri care scad mediatorii chimici monoaminergici ca fenotiazinele, alcaloizii din Rauwolfia, haloperidolul, metil-Dopa și alții, scăzînd dopamina hipotalamică pot să provoace apariția galactoreei. A fost izolat un agonist al dopaminei, 2-bromergocriptina, care direct, sau prin creșterea cantității de dopamină hipotalamică determină scăderea secreției de prolactină și este folosit în tratamentul diverselor galactorei.

Dopamina injectată experimental în sistemul port hipofizar reduce secreția de prolactină. Au fost imaginate teste destinate mai ales pentru diferențierea unor hiperprolactinemii idiopatice sau netumorale de cele prin adenoame lactotrope. L-Dopa, un agonist al dopaminei, care trece prin bariera hematoencefalică, a fost încercat pentru diferențierea unor hiperprolactinemii fără tumoare de cele cu tumoare, prin dozarea PRL înainte și după test. De asemenea, un test cu L-Dopa și carbidopa, aceasta din urmă anulînd efectele periferice ale dopaminei la un test diferențiat. Serotonina are un efect stimulator asupra secreției de PRL, direct sau prin intermediul inhibiției de dopamină. Un test la TRH permite diferențierea unei hiper PRL dintr-o hipotiroidie de cea a unei disfuncții hipotalamice dopaminergice sau prin tumoare hipofizară. Estrogenii cresc secreția de PRL prin feedback negativ asupra sistemului dopaminergic hipotalamic sau printr-un efect direct asupra celulelor lactotrope. Stimulul natural al secreției de prolactină, suptul, provoacă inhibiția secreției de dopamină sau stimulează secreția ipotetică de PRF, iar printr-un feedback direct hipotalamic sau mediat prin prolactină induce și inhibiția secreției de LRH, determinînd și sterilitatea funcțională de lactație.

1.1.5. SISTEMUL MONOAMINERGIC

Monoaminele eliberate la nivelul terminațiilor nervoase cu rol în reglarea funcției gonadotrope sînt : noradrenalina, dopamina și serotonina.

Noradrenalina stimulează secrețiile tonică și ciclică de gonadotropine prin intermediul LRH.

Dopamina inhibă secreția de prolactină direct prin tractul hipotalamo-adenohipofizar, care are proiecții axonice directe printre celulele lactotrope hipofizare și indirect, prin intermediul PIF, care, cum afirmă unii, nu ar fi identic cu dopamina.

Serotonina inhibă secreția de LRH și deci și de PSH și LH și stimulează secreția de prolactină, inhibînd PIH sau stimulînd PRF. Mecanismul de acțiune al catecolaminelor se exercită la locul sinapselor neuronilor monoaminergi cu neuronii peptidergici, reglînd sinteza releasing hormonilor, precum și la joncțiunile neuro-vasculare din eminența mediană, unde

Scanned with OKEN Scanner

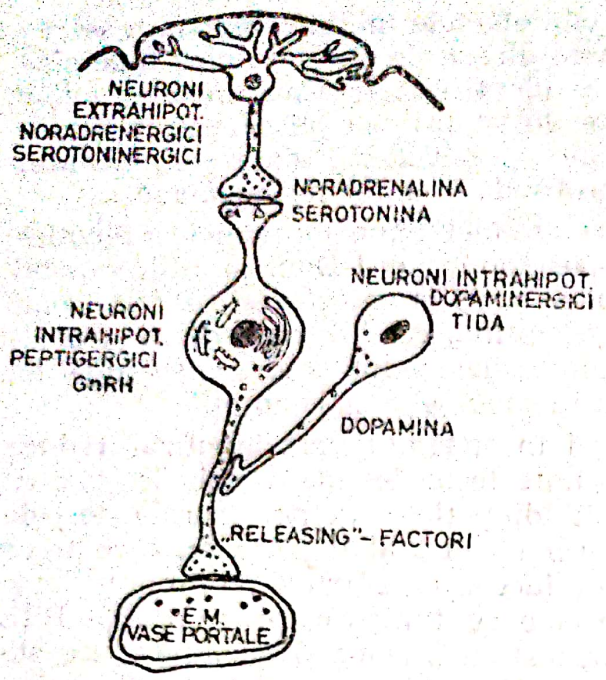


Fig. 13. Mecanismul de control monoaminergic al secreției neuronilor peptidergici (Tessitore).

reglează transportul și eliberarea acestora în sistemul port hipotalamo-hipofizar. Alte sinapse se află între neuronii extrahipotalamici și cei hipotalamici reglatori și secretori (fig. 13).

S-a susținut și o cale cefalorahidiană prin deversarea mediatorilor în lichidul cefalorahidian al ventriculului III.

1.1.6. ROLUL PEPTIDELOR ENDOGENE OPIATE ÎN CONTROLUL SECREȚIEI DE GONADOTROPINE ȘI PROLACTINĂ

Descoperirea receptorilor opioizi în creier a dus la cercetarea opioizilor endogeni ; Hugues și Kosterlitz au izolat din creier în 1978 două pentapeptide, Met-encefalina și Leu-encefalina. S-a constatat apoi că Met-encefalina corespunde secvenței 61—65 a unui polipeptid cu 91 aminoacizi, beta-lipotropina. Această descoperire a constituit un punct de reper pentru izolarea ulterioară a numeroase peptide opioide, cele mai importante fiind encefalinele, endorfina și dynorfina, toate cu acțiune analgezică, deoarece se fixează pe receptorii pentru opiacee. Localizarea acestor endorfine în concentrații mai ridicate în hipotalamus și hipofiză a sugerat că opiozii endogeni pot să aibă interacțiuni importante cu neuronii hipotalamici care controlează funcțiile hipofizare.

Folosirea tehnicilor de recombinare a ADN a arătat că peptidele opioide, ca și alți hormoni peptidici, ar proveni dintr-o polipeptidă mare inactivă precursoare, codificată de o singură genă, polipeptidă care conține în structura ei secvența mai multor molecule mici active, ce sînt separate din precursor prin degradare enzimatică. Au fost izolate 3 proteine precursoare cu un număr similar de aminoacizi (257—265) și anume : proopiomelanocortina, proencefalina A și proencefalina B.

Scanned with OKEN Scanner

Proopiomelanocortina este sintetizată de hipofiză (lobii anterior și intermediar), hipotalamus și alte arii ale creierului, dar și de multe țesuturi periferice și anume plămînii, tractul gastro-intestinal, medulosuprarenala, aparatul reproductiv și placenta. Fracțiunile active eliberate sînt specifice țesutului. În hipofiză, produșii predominanți sînt ACTH și beta-lipotropina. Corticotropina conține în secvența 1—13 α-MSH. Beta-lipotropina (secvența 42—132) conține beta-MSH, beta-endorfina și o encefalină. Transcripția genei de proopiomelanocortină din hipofiza anterioară este reglată de concentrațiile de glucocorticoizi, care inhibă producția de ACTH. În lobul intermediar, beta-endorfina este inactivată prin acetilare. S. Yen și colab. au izolat beta-endorfina și din stroma ovariană. *Proencefalina A* conține 4 secvențe de Met-encefalină și una de Leu-encefalină. În *proencefalina B* sînt trei secvențe de Leu-encefalină și dynorfină. Proencefalina A este produsă de creier, tractul gastro-intenstinal și de medulosuprarenală, iar proencefalina B de lobul intermediar al hipofizei, creier și tractul gastro-intestinal.

1.1.6.1. RECEPTORII OPIAȚI

Opiații determină o varietate de răspunsuri farmacologice prin acțiuni asupra unor sedii variate stereospecifice în SNC și în unele țesuturi periferice. Au fost obținute progrese în elucidarea bazei moleculare a acțiunii opioide prin metode biochimice, cu care interacțiunile drog-receptor au fost studiate în preparate de membrane în care au fost folosite opiate marcate radioactiv. O clasă de receptori așa-ziși de morfină (microreceptori) fixează în mod preferențial opiatele. Altă clasă, denumită encefalin- sau deltareceptori fixează preferențial encefalinele. A fost cartografiată prin studii de membrane din diferite structuri ale creierului distribuția regională a receptorilor pentru morfină și encefalină. Cortexul și striatul conțin un număr egal de ambii receptori, sistemul limbic și trunchiul cerebral au de două ori mai mulți receptori de morfină, iar în talamus și hipotalamus proporția receptorii de morfină/encefalină este de 4/1. Antagoniștii opiaților de tipul naloxanului și naltrexonei au de 10—20 de ori o afinitate mai mare pentru microreceptori (de morfină) decît pentru cei de encefaline.

1.1.6.2. CONTROLUL OPIOIDERGIC AL SECREȚIEI DE GONADOTROPINE

Rasmussen și colab. au demonstrat că hipotalamusul mediobazal al fătului uman din lunile IV—VI răspunde *in vitro* la administrarea naloxanului, un antagonist al receptorilor opiați, prin creșterea eliberării de GnRH și acest răspuns poate fi inhibat prin administrarea concomitentă de betaendorfină în concentrație echimoleculară. Aceste date furnizează dovada că inhibiția endogenă opiată a secreției de LH la om are loc prin suprimarea secreției hipotalamice de GnRH. A fost pusă în evidență prezența betaendorfinei în elementele neuronale ale complexului eminența mediană-nucleu arcuat din hipotalamusul fătului uman. Schultz a observat o creștere de LH circulant la șobolan după administrarea de ser antibeta-endorfină și mai multe experiențe ale lui Yen și colab. au demonstrat capacitatea betaendorfinei de a suprima eliberarea de GnRH indusă de naloxan.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.6.3. INFLUENȚA STEROIZILOR OVARIENI ASUPRA CONTROLULUI OPIOIDERGIC AL SECREȚIEI DE HORMONI GONADOTROPI

Dacă se administrează naloxan la femei în faza foliculară avansată și în cea secretorie medie se observă o creștere a amplitudinii și a frecvenței vîrfurilor de LH. Administrarea la femei adulte de betaendorfine determină o reducere a ritmului și amplitudinii vîrfurilor de LH. Scăderea secreției de ICSH se observă și la bărbați după administrarea de betaendorfină. La femei în postmenopauză însă, la care secreția de gonadotropine este mult crescută, administrarea de betaendorfină nu reduce frecvența și amplitudinea vîrfurilor de LH. Grossman a administrat analogi de Met-encefalină la femei în postmenopauză și a observat o reducere importantă a vîrfurilor de LH și a frecvenței acestora. Explicația acestei discrepanțe ar consta în fixarea preferențială pe receptori diferiți (microreceptori, respectiv deltareceptori) a celor două substanțe opioide și în faptul că influența opioidergică asupra secreției hipotalamice de GnRH este cuplată în prezența *feedback*-ului de steroizi ovarieni ; în lipsa acestora are loc numai cuplarea pe receptorii delta ai encefalinelor. Mai multe experiențe au demonstrat la șobolănițe castrate scăderea opiozilor în vasele portale hipofizare și lipsa efectului betaendorfinei asupra secreției de LH, dar după administrarea de estrogeni efectul inhibitor a fost din nou prezent, sugerînd că efectul de feedback negativ al steroizilor ovarieni poate, cel puțin în parte, să fie mediat prin creșterea mecanismului opioidergic. Aceste date arată că mecanismele opioidergice endogene hipotalamice constituie unul din sistemele de control importante ale eliberării de GnRH. Modularea frecvenței și a amplitudinii secreției de GnRH (LRH) pare să fie mediată cel puțin în parte printr-o acțiune de inhibiție dată de opioizii endogeni ; ca și cuplarea funcțională a sistemelor opioid și de GnRH este dependentă de prezența steroizilor ovarieni.

În hipogonadotropisme funcționale, ca de pildă în amenorei hipotalamice, la sportive de performanță amenoreice și în hiperprolactinemii amenoreea poate fi pusă în relație și cu o creștere a inhibiției endogene opioide a eliberării de GnRH, deoarece infuzia de naloxan crește amplitudinea și frecvența pulsurilor de LH. De asemenea, s-a postulat că starea hipogonadotropă din lăuzie ar putea fi consecința unei inhibiții opioide crescute asupra secreției de LRH.

Administrarea de peptide opioide stimulează secreția de prolactină la toate speciile, inclusiv la om. Acțiunea se exercită asupra turnoverului și a secreției de dopamină din neuronii tuberoinfundibulari. Acțiunea maximă se observă în faza luteală medie, cînd există o producție crescută de progesteron, așa cum s-a dedus din experimente cu perfuzii de naloxan.

1.2. HIPOFIZA

Glandă endocrină, situată în șaua turcească a osului sfenoid, hipofiza este constituită la om din lobi cu origine embriologică, structură și activitate funcțională diferită ; lobul anterior sau adenohipofiza și lobul posterior sau neurohipofiza. Lobul intermediar, prezent la unele animale este rudimentar la specia umană. Hipofiza este legată morfologic și func-

Scanned with OKEN Scanner

țional de hipotalamus prin tija pituitară, formațiune lărgită în formă de pîlnie spre partea inferioară a ventriculului III (infundibulum) în zona denumită tuber cinereum. Spre partea superioară tija perforează o lamă fibroasă dependentă de o expansiune o durei mater, cortul hipofizei. Anterior tijei se găsește chiasma optică, superior hipotalamusul și ventriculului III, lateral sinusurile cavernoase. Tija conține tractul hipotalamo-neurohipofizar magnocelular și venele sistemului port hipotalamo-hipofizar.

1.2.1. ADENOHIPOFIZA

Este o structură glandulară care secretă hormoni tropi ai glandelor endocrine periferice. Populațiile celulare ale adenohipofizei au fost grupate după diverse colorații și metode (hematoxilină-eoozină, PAS, Mallory, imunohistochimice, RIA, de microscopie electronică).

Prin coloratia clasică hematoxilină-eosină, celulele adenohipofizei au fost împărțite în cromofobe și cromofile și acestea din urmă în subdiviziuni prin colorații mai speciale, în funcție de organul țintă stimulat de hormonul secretat de aceste celule.

Celulele cromofobe sînt diseminate în cordoanele adenohipofizei, sînt în parte nediferențiate și au fost considerate drept celule de rezervă ; ele pot evolua spre acidofilie, bazofilie și unele pot fi amfofile.

Celulele acidofile (α) cuprind celule somatotrope (S_1) și lactotrope (S_2).

Celulele somatotrope (S_1) au granule de 400 nm și sînt așezate în cordoane de-a lungul vaselor sinusoidale. Tehnici RIA au identificat aceste celule ca secretante de hormon de creștere (SH, GH) și aceste celule pot fi grupate în adenoame în gigantism și acromegalie.

Celulele lactotrope sau prolactinice (S_2) cu afinitate tinctorială pentru eritrozină au granule secretorii mari (550 nm), se înmulțesc și au activitate secretorie crescută în timpul sarcinii și mai ales în timpul lactației. În hipofiză pot exista adenoame ale acestor celule, care dau sindroame de amenoree-galactoree.

Celulele bazofile se diferențiază prin colorații speciale PAS și Mallory în celule secretorii de gonadotropine (G sau δ bazofile) și tireotrope (T sau β bazofile).

Celulele gonadotrope au organite celulare bine diferențiate (aparat Golgi, reticul endoplasmic) și granule secretorii mici de 250 nm. Prin tehnici de imunofluorescență s-a confirmat activitatea lor secretorie de gonadotropine. Prin tehnici RIA au fost identificate populații celulare diferite pentru secreția de FSH (G_1) situate la periferia glandei și pentru LH (G_2) situate central.

Celulele tireotrope (T, β-bazofile) mai îndepărtate de capilarele sinusoidale au granule secretorii mici (150 nm) și fixează specific seruri anti TSH marcate. Din grupul celulelor cromofobe situate în zona corespunzătoare lobului intermediar imediat în vecinătatea neurohipofizei au fost identificate unele celule cu granulații mici PAS pozitive, pe care se fixează specific anticorpi anti ACTH marcați ; aceste celule cresc ca număr și conținut de granule după suprarenalectomie și se reduc după terapia cu glucocorticoizi, fapt care demonstrează activitatea lor corticotropă (C).

Unele date de imunohistochimie sugerează că aceste celule ar secreta și MSH. Adenohipofiza secretă următorii hormoni :

— ACTH (corticotropina), care stimulează creșterea corticalei suprarenale și secreția de glucocorticoizi și androgeni ;

— MSH (βMSH), hormon ce stimulează sinteza de melanină în celulele dendritice din zona bazală a epidermului ;

— GH (SH, STH) somatotropina, hormon ce accelerează creșterea organismului ;

Scanned with OKEN Scanner

— FSH, hormonul foliculostimulant, gonadotrop ce stimulează creșterea foliculară ;
— LH (ICSH), hormonul de luteinizare ;
— PRL, prolactina sau hormonul lactogen.

Deoarece ultimii trei hormoni participă direct în funcția genitală vor fi detaliați în continuare.

1.2.2. HORMONII GONADOTROPI

Cei doi hormoni gonadotropi secretați de adenohipofiză sînt hormonul foliculostimulant *(FSH)* și hormonul de luteinizare (LH).

1.2.2.1. FSH ȘI LH

Din punct de vedere biochimic sînt glicoproteine constituite din două lanțuri de polipeptide numite α și β, unite necovalent și din componenți glucidici cuprinzînd hexoze, hexozamine și acid sialic. Lanțul polipeptidic α este comun pentru FSH, LH, TSH și HCG și este lipsit de activitate ; lanțul β este specific fiecărei tropine, căreia îi imprimă activitatea pe organele țintă. Greutatea moleculară a FSH este de 32000 și a LH de 28000. Pentru LH au fost izolate mai multe molecule diferite biochimic și ca activitate (R. Robo, 1984).

Hormonii gonadotropi nu au fost izolați în stare pură și de aceea se exprimă în mU/ml sau ng/ml de ser sangvin dintr-un standard de substanță izolată de Donini din urina femeilor castrate sau în menopauză, care conține deopotrivă FSH și LH numit 2 IRP-HMG (Second International Reference Power-Human Menopauzal Gonadotropin) sau din alt standard LER-907, extras din hipofiza umană. A fost izolat însă din hipofiza umană un FSH aproape pur, LER-1577 și din urina femeilor castrate s-a izolat un alt preparat de FSH purificat, care conține doar urme de LH ; aceste preparate sînt folosite în studii de laborator și în inducții de ovulații la femei sterile cu LH crescut ca în sindromul de ovare polichistice (SOP), pentru a se evita sindroame de suprastimulare. A fost de asemenea izolat și un preparat de LH pur, LER-960.

Metodele moderne de determinare de FSH și de LH în plasmă și alte lichide biologice sînt cele RIA cu anticorpi dubli, cu sau fără cromatografie. Recent a fost introdusă o metodă cu anticorpi monoclonali „dipstick in home", care permite femeii să-și identifice singură din urină momentul secreției ciclice de LH și deci și al ovulației.

Sinteza de FSH și de LH are loc în celulele gonadotrope hipofizare și hormonii sînt depozitați sub formă de granule secretorii. Cu metode speciale hormonii gonadotropi au fost identificați precoce la embrionul uman (de la 5—6 săptămîni) în cantități mici și valorile rămîn scăzute pînă în perioada de activitate sexuală. Hipofiza femeii adulte conține 200 UI de FSH și 700 UI de LH evaluate cu un test de depleție cu LRH. După menopauză dispare frîna steroizilor sexuali și cantitățile de gonadotropine cresc cam la 1 500—1 800 UI de FSH și de LH, creșterea de FSH precedînd pe cea de LH. Cantitatea de gonadotropine depozitată și apoi eliminată la femeia adultă este reînnoită în 12 ore, iar timpul de înjumătățire plasmatic este de 30—60 minute.

Studiile actuale au ajuns la concluzia că LRH induce sinteza, stocarea, activarea și eliberarea ritmică a gonadotropinelor în capilarele sinusoidale prin exopinocitoză iar estrogenii produc numai sinteza și depozitarea acestora. Gonadotropina corionică (HCG) secretată de placentă are asemănări structurale, imunologice și de activitate cu LH ; au fost imaginate metode precise RIA și cu anticorpi policlonali care le pot diferenția.

Acțiunea pe organele țintă (foliculii ovarieni) nu degradează hormonii gonadotropi printr-un mecanism de utilizare, catabolizarea lor avînd loc în ficat. Eliminările urinare sînt reduse (circa 30% pentru FSH și 5% pentru LH), dar valorile

Scanned with OKEN Scanner

ciclice sînt în general paralele cu cele plasmatice atunci cînd se fac determinări RIA pentru fracțiunile β active ; valorile cresc mult după menopauză.

Determinările serice de FSH și de LH au arătat variații zilnice, iar cele din preajma ovulației au permis stabilirea interrelațiilor hormonale. Determinările RIA efectuate din oră în oră sau mai frecvent au demonstrat pentru LH descărcări sub formă de unde pulsatile la 30—60 de minute, sincrone cu cele de LRH în fazele foliculară incipientă și medie și în faza luteală avansată. (S. Axel, 1981).

Determinările zilnice de FSH plasmatic de-a lungul ciclului menstrual au arătat valori relativ ridicate în primele 8—9 zile, de 20—25 mUI/ml, care au fost corelate cu creșterea foliculară ; în zilele 10—12 ale ciclului are loc o scădere sub 10 mUI/ml și această scădere a fost explicată printr-un feedback negativ determinat de nivelurile crescînde de estrogeni sau de inhibina secretată de granuloasă. Există un vîrf secretor de FSH la mijlocul ciclului menstrual care precedă cu 48—25 ore vîrful preovulator de LH. După ovulație, FSH scade sub 5—10 mUI/ml, iar premenstrual apare un nou vîrf secretor, probabil responsabil de creșterea unui nou lot de foliculi.

LH este secretat în valuri avînd în fazele foliculară incipientă și medie valori serice sub 5 mUI/ml. Studii care au urmărit relațiile dintre ovulație (identificată prin laparoscopie, laparotomie sau ecografie) și modificările de LH din plasma periferică determinate la intervale scurte de 15—30 de minute au demonstrat că în medie cu 32 de ore (limite 24—56 de ore) înainte de ovulație LH plasmatic începe să crească atingînd un vîrf de secreție maximă de 30—35 mUI/ml cu circa 16—18 ore înainte de dehiscența foliculului. Vîrful preovulator la determinările zilnice apare abrupt, dar la cele orare mai teșit. După ovulație, valorile scad rapid (sub 5—10 mUI/ml plasmă), existînd ca și pentru FSH o creștere mică premenstruală. Graficul următor redă (Taymor și Thompson variațiile de FSH și LH din sîngele periferic la determinări zilnice RIA pe durata unui ciclu menstrual normal (fig. 14).

Efectele hormonilor gonadotropi au fost intensiv studiate, dar unele din acestea sînt și astăzi controversate. Dezvoltarea metodelor RIA, identificarea receptorilor membranei, studiile *in vitro* pe diferitele componente ale foliculilor (teaca internă, membrană granuloasă, corp galben) cultivate cu precursori marcați ai steroidogenezei ovariene au clarificat unele acțiuni specifice ale FSH și LH obținuți în stare pură.

Clasic se considera că FSH ar avea o acțiune morfogenetică asupra foliculilor ovarieni, determinînd creșterea și dezvoltarea acestora. Studii mai recente au demonstrat rolul FSH în sinteza estrogenilor făcută de membrana granuloasă din precursori endrogeni sintetizați de teaca internă și difuzați în foliculi. S-a obiectat că preparatele cele mai pure de FSH conțin urme și de LH. Există și unele studii care sugerează că dezvoltarea foliculilor ar avea loc sub influența estrogenilor Alte studii au demonstrat că sensibilitatea foliculilor la FSH începe abia după ce aceștia au atins faza de foliculi primari cu antru, dezvoltarea pînă la acest stadiu fiind genetic determinată.

Hormonul de luteinizare induce la femeia adultă maturarea foliculilor, ponta ovulară, meioza, dezvoltarea corpului galben, precum și sinteza de hormoni steroizi. Maturarea foliculilor și ovulația sînt posibile numai după o prealabilă pregătire

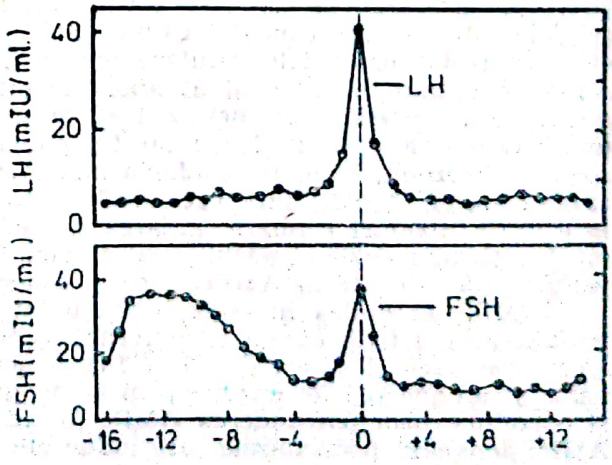


Fig. 14. Valorile plasmatice de LH și FSH în ciclu normal.

Scanned with OKEN Scanner

cu FSH sau cu amestecuri convenabile de FSH și de LH, așa cum se găsesc în HMG (Human Menopauzal Gonadotrophin) sau în HPG (Human Pituitary Gonadotrophin). Administrarea de proporții convenabile de FSH și de LH, așa cum se găsesc în HMG (Pergonal, Humegon) a determinat la femei hipofizectomizate dezvoltarea foliculilor maturi și apariția ovulației și apoi administrarea de HCG (Pregnyl, Prolan) formarea și menținerea în activitate a corpilor galbeni, precum și un număr restrîns de sarcini atunci cînd la acest tratament s-a asociat și o medicație substitutivă de hormoni tiroidieni și de gluco- și mineralcorticoizi.

Mecanismul de acțiune al FSH presupune fixarea acestuia pe un receptor membranar de natură proteică din celulele granuloase cu activare adenilciclazei, care determină sinteza accelerată a AMPc, ca al doilea mesager. În ciclurile ovulatorii dominanța FSH față de LH în primele 8—10 zile este importantă pentru maturația foliculară și producerea de receptori de FSH și poate și de LH. FSH stimulează activitatea enzimelor aromataza și 17-β hidroxisteroid dehidrogenaza, care convertesc precursorii androgeni de origine tecală în E_2. Pe măsură ce se desfășoară foliculogenaza, secreția de E_2 induce formarea de noi receptori pentru FSH în celulele granuloase. Estrogenii și FSH stimulează în continuare creșterea foliculilor și multiplicarea receptorilor de FSH și LH. Studiile lui N. Moon și colab. din 1982 pe culturi de celule granuloase prelevate sub microscop din foliculi ovarieni în timpul laparotomiilor au arătat că celulele granuloase nu au capacitatea de a sintetiza androgeni, deoarece le lipsesc enzimele de clivare a lanțului lateral al colesterolului și 17 α hidroxilaza. Celulele tecale au însă acest echipament enzimatic și produc sub influența LH androgeni, în special androstendion și testosteron, furnizînd astfel substratul pentru biosinteza estrogenilor, în special E_2. Cultivarea de celule granuloase din foliculi mici și mijlocii, la care s-a adăugat testosteron marcat și FSH a dus la o producție crescută de E_2. Sinteza de E_2 din testosteron făcută de membrana granuloasă este în directă relație cu creșterea aromatazei, care este stimulată prin FSH. Cînd au fost cultivate celule granuloase din foliculii maturi, la care pe lîngă T marcat s-a adăugat FSH și un preparat de LH, s-a constatat că rata de conversiune a T în E_2 a crescut mult, sugerînd că la foliculii mici și mijlocii sinteza de E_2 este sub controlul FSH, iar la foliculii mari, preovulatori, atît FSH cît și LH joacă un rol în sinteza de estrogeni. Se crede că în foliculii anovulatori expunerea a fost mai mare la LH decît la FSH și insuficiența relativă de aromatază a dus la creșterea concentrației androgenilor din lichidul folicular peste anumite limite, ducînd la blocarea maturizării foliculare. Acest fenomen survine curent în sindromul de ovare polichistice, dar și în foliculii din ciclul normal, care devin atretici sau rămîn chistici. FSH pe foliculii în dezvoltare stimulează aromataza și la cei maturi împreună cu LH aromataza și 17 β hidroxisteroid dehidrogenaza, care convertește androstendionul în testosteron și pe aceasta în E_2, iar estrona în 17 β estradiol. Deși s-a identificat în granuloasă și prezența unei 5 α reductaze care convertește androgenii aromatizabili în androgeni nearomatizabili, această activitate enzimatică este redusă, calea principală fiind aromatizarea androgenilor în estrogeni și conversiunea E_1 în E_2 prin 17 β hidroxisteroid dehidrogenază (fig. 38).

Mecanismul de acțiune al LH presupune fixarea hormonului pe receptori proteici din membranele celulelor foliculilor, în special ale celulelor tecii interne și celulele luteinice ale corpului galben. Studiile din 1981 ale lui Gh. V. Rao și colab. care au izolat organitele celulare din ovarele femeii prin metode complicate de ultracentrifugare și au evaluat apoi puritatea acestor fracțiuni prin determinarea unor enzime marker, au demonstrat că în afară de plasmamembranele celulare, un HCG marcat (^{125}I-HCG) similar funcțional cu LH se fixează și pe nucleu, mitocondrii, lizozomi, reticulul endoplasmatic rugos și fracțiunile combinate ale aparatului Golgi. Aceste date sugerează și posibilitatea unor acțiuni directe ale LH la diferite niveluri celulare. Fixarea pe sediile receptoare ale membranelor determină activarea enzimei adenilciclazei, care intervine în transformarea ATP în prezența ionilor de Mg în AMPc, a cărei concentrație este limitată de fosfodiesterază.

AMPc, al doilea mesager, este cuplat de o proteină transportoare la o proteinkinază inactivă, căreia îi activează subunitatea catalitică. Activarea proteinkinazei s-ar face și direct de către LH și acțiunea acesteia este fosforilarea proteinelor și producerea de enzime prin controlul translațional al ARNm. Este posibilă și o acțiune prin pătrunderea AMPc în nucleu și sinteza de novo a unui ARNm. AMPc activează fosforilazele care induc glicogenoliza, iar glucoză-6 fosfatul rezultat

Scanned with OKEN Scanner

este metabolizat prin șuntul hexoză monofosfat cu apariția de NADPH (nicotinamid-adenil dinucleotid redus), care împreună cu oxigenul molecular este necesar sintezei de novo a colesterolului și mai ales hidroxilării colesterolului în 20-hidroxicolesterol necesar sintezei pregnenolonei. LH activează prin AMPc colesterolesteraza, crescînd captarea de către mitocondrii a colesterolului liber și activează de asemenea și enzimele răspunzătoare de clivajul lanțului lateral al colesterolului. În producerea AMPc intervine și Ca^{++}, deoarece în studii *in vitro* s-a arătat (J. Carnegie, 1983) că Lanthanum, un antagonist specific al calciului reduce producerea de AMPc. Trifluoperazina, un inhibitor al calmodulinei reduce de asemenea steroidogenaza ovariană, ca și verapamilul, un inhibitor al pătrunderii Ca^{++}. Aceste date ar sugera că în sinteza pregnenolonei ar interveni atît în activarea AMPc, cît și în acumularea în mitrocondrii a colesterolului liber, ca și în secvențele ulterioare ale sintezei pregnenolonei și un mecanism calciu-calmodulin, poate prin reglarea unei proteinkinaze ca în celula musculară. Așa cum s-a mai arătat, LH intervine în maturarea unui folicul în fiecare ciclu, în ponta ovulară, formarea și menținerea în activitate a corpului galben și în steroidogeneza ovariază. Startul inițial al creșterii celor 20 de foliculi la începutul fiecărui ciclu menstrual este dat de creșterea FSH. Dezvoltarea însă în continuare a acestora și maturarea obișnuită a unui singur folicul, prezența ambilor hormoni gonadotropi și producerea de către teaca internă a precursorilor androgeni și de către membrana granuloasă a E_2 care multiplică receptori de FSH și LH exercită efecte de feedback asupra hipotalamusului și hipofizei. Un exces de androgeni difuzați din teaca internă, dezvoltarea insuficientă a receptorilor pentru FSH și LH și a enzimelor necesare sintezei E_2 (aromatazei și 17 β hidroxisteroid dehidrogenaza) fac ca unii foliculi să rămînă în stadii intermediare de dezvoltare și numai un folicul să ajungă în mod obișnuit la dezvoltare completă. Mac Natty a arătat că fluidul antral al foliculilor cu potențial de maturizare are niveluri mai ridicate de E_2. Adaosul de LH într-un mediu cu foliculi duce la creșterea consumului de oxigen, a glicolizei aerobe, încorporarea de aminoacizi marcați și de acid ascorbic denotînd o activare a mașinăriei metabolice celulare. Dar și FSH, E_2 și $PGF_2\alpha$ cresc conținutul de AMPc al celulelor foliculului motor și aceștia cresc secvențial într-o anumită ordine înaintea pontei ovulare. Creșterea de LH este cea mai spectaculoasă și este temporal în directă relație cu dehiscența foliculului matur. Y. Kobayashi a demonstrat experimental pe foliculul matur de iepure blocarea dehiscenței prin indometacin, un antagonist al $PGF_2\alpha$. Studii histologice, histochimice și de microscopie electronică au demonstrat existența unor fibre musculare netede în stroma ovariană și mai ales în teaca externă a foliculilor maturi. J. Rosner a studiat nivelurile de noradrenalină (NA) periovulator la femei și a constatat o creștere a acesteia, care a precedat sau a fost concomitentă cu vîrful mediociclic de LH. La un bolus de 100 μg de LRH, a avut loc o descărcare de NE, care a precedat vîrful mediociclic de LH și o altă creștere de NA concomitentă cu maximum de LH. Noradrenalina ar putea juca un rol ca transmițător sinaptic între LRH și LH sau ar putea să crească fixarea LH pe foliculii maturi. Studiile lui Y. Kobayashi au demonstrat că mușchii netezi din teaca externă a foliculilor au terminații α și β adrenergice și că blocarea receptorilor α prin fenobenzamină sau fentolamină determină oprirea inconstantă a pontei ovulare. Diviziunea de maturație a ovulului este perfectată după încărcarea preovulatorie de LH, în medie după 16—18 ore. Dar ovulele recoltate în maximum estrogenic preovulator își perfectează în mod spontan meioza într-un mediu de cultură potrivit, sugerînd că desprinderea cumulusului proliger de pe peretele ovocitar care precede ovulația ar coincide cu ridicarea unui efect inhibitor asupra meiozei (A. Tsafriri, 1978). Administrarea experimentală a unor anticorpi anti β-subunitatea de LH la șobolani împiedică maturația ovocitului și ponta ovulară. Efectul de maturație a ovocitului, indus de LH pare a fi mediat de AMPc, care crește probabil și în ovocit, ca și în celelalte compartimente ale foliculului. Este posibil ca creșterea steroidogenezei prin încărcarea de LH să joace un rol în maturația citoplasmică a ovocitului, care precedă completarea diviziunii reducționale. Mai multe experiențe la mamifere făcute de Tsafriri au demonstrat că celulele granuloase secretă un principiu inhibitor al meiozei și că LH ar bloca efectul acestei molecule secretată de celulele granuloase care nu este specio-specifică și care pare a fi o peptidă cu greutate moleculară de 2 000 daltoni.

Formarea și menținerea în activitate a corpului galben menstrual este dependentă de LH. Numeroase studii au demonstrat o luteinizare preovulatorie a

Scanned with OKEN Scanner

celulelor tecii interne, concomitentă cu debutul acmeei de LH, cînd are loc o creștere a sintezei de progesteron și de 17-OH progesteron. Se mai discută și acum dacă celulele luteinice provin din membrana granuloasă (Biscoff), din celulele tecii interne (Bear) sau din ambele (Pederson). M. Fukushima, care a studiat la microscopul electronic joncțiunile intercelulare din folicul și din corpul galben, aduce argumente pentru originea din teaca internă a celulelor luteinice. Durata de activitate a corpului progestativ la femeie pare genetic determinată ; cînd au fost induse o maturație foliculară cu HMG și apoi dezvoltarea și menținerea în activitate a corpului galben la femei hipofizectomizate, o singură doză de HCG de 10.000 UI a fost suficientă pentru menținerea în activitate a corpului galben ; LH, care are un timp mai scurt de înjumătățire, necesită într-o terapie substitutivă repetarea dozelor dintr-un preparat pur la 5—6 zile, altfel ar surveni involuția prematură a corpului galben. Mecanismul luteolizei se desfășoară prin E_2 direct, sau prin stimularea sintezei de $PGF_2\alpha$, care crește GMPc în dauna AMPc, ce determină scăderea receptorilor de LH și o reducere a progesteronului plasmatic (G. Sotrel, 1981). Estrogenii ar scădea și nivelurile enzimelor 3 β hidroxisteroid dehidrogenază și Δ 4—5 izomerază implicate în sinteza progesteronului și, consecutiv, are loc involuția corpului galben. Acțiunile LH asupra steroidogenezei ovariene se exercită asupra tuturor structurilor foliculare, dar și asupra elementelor interstițiale ale ovarelor. LH ar induce sinteza de novo a colesterolului din acetat în mitocondrii prin stimularea unui lanț enzimatic complex ; ar furniza colesterol liber prin colesterolesterază și conversia colesterolului în 20-OH-colesterol, etapă obligatorie în sinteza pregnenolonei. Aceste acțiuni sînt mediate de LH prin AMPc și necesită o activare a sintezei proteinice, deoarece sînt blocate de ciclohexemidă și puromicină. $PGF_2\alpha$ acționează sinergic cu LH și AMPc, inhibitorii de prostaglandine reduc rata de sinteză a pregnenolonei și progesteronului.

C. Readhead și colab. au studiat în 1983 enzimele steroidogene 3 β hidroxisteroid dehidrogenaza (3 β-HSD) și Δ 4—5 izomeraza, care transformă Δ 5 hidroxisteroizii în Δ 4 cetosteroizi în țesutul folicular uman colectat în timpul fazei foliculare a ciclului. A fost urmărită sinteza de androstendion (A) în prezența unui substrat de DHEA și de cofactor NAD. Activitatea enzimei a fost foarte mică la foliculii mici, a crescut la foliculii mijlocii și a crescut de peste 10 ori la foliculii mari. Creșterea activității enzimei 3 β-HSD a fost însoțită de o creștere în concentrația A în lichidul folicular și de P în foliculii mari. Produsul primar al activității enzimei în faza foliculară este androstendionul, principalul C_{19} steroid care servește ca substrat pentru producerea de E_2. Autorii cred că aceste enzime au o afinitate mai scăzută pentru pregnenolonă în faza foliculară și una mai crescută pentru DHEA și numai creșterea preovulatorie mare a enzimei poate converti pregnenolona în progesteron. Creșterea preovulatorie de P alături de E_2 produs din A ar stimula descărcarea de LH, care crește și mai mult activitatea 3 β-HSD. La foliculii mici și mijlocii calea sintetică predominantă este Δ 5, cu secvența colesterol-Δ 5 pregnenolonă, 17 α-OH-pregnenolonă — DHEA — Δ 4-androstendion, care difuzează din teaca internă în folicul și prin enzima 17 β hidroxisteroid dehidrogenază este convertit în testosteron, iar acesta prin enzimele de aromatizare în E_2. Aceleași enzime transformă androstendionul în estronă, iar 17 β-OH-dehidrogenază estrona în E_2, avînd NAD cofactor. După ovulație, creșterea importantă de 3 β-NSD și de Δ 4—5 izomerază, sub influența valorilor crescute de LH transformă direct Δ 5 pregnenolona în progesteron, care este steroidul principal secretat de corpul galben.

1.2.2.2. PROLACTINA

Prolactina (PRL) este un hormon proteic izolat din adenohipofiza de om de Lewis J. în 1971. Este o polipeptidă formată din circa 190 de aminoacizi și are o greutate moleculară de 22.000. Se aseamănă structural la mai multe mamifere și la om, la care secvența aminoacizilor nu a putut fi bine definită. De aceea, determinările RIA se exprimă în mU dintr-un standard (MRC 71/22) sau în ng/ml plasmă, 1 ng de PRL corespunzînd la 22 mU. PRL se aseamănă structural cu hormonul de creștere (GH) și cu somatomamotropina corionică (HCS, HPL) și se presupune că acești

Scanned with OKEN Scanner

trei hormoni provin dintr-o polipeptidă mai scurtă prin reduplicare „în tandem" a unei gene structurale unice. D. Shoupe și colab. au izolat în 1983 mai multe tipuri de prolactină cu activități biologice diferite ; cea izolată prin RIA este cea mai activă biologic, constituind 80% din PRL circulantă. S-a mai izolat o PRL, care se leagă de concanavalina A cu greutate moleculară de 60.000, care are incluși în moleculă hidrați de carbon și se găsește în proporție de 10—30% din PRL circulantă, fiind mai crescută în sarcină și în unele adenoame hipofizare lactotrope.

Prolactina este produsă de celule lactotrope (prolactinice) din adenohipofiză și este stocată sub formă de granule. La femeia adultă se găsesc cam 100 μg PRL în adenohipofiză, dar crește mult în sarcină și în perioada de alăptare, cînd cresc numărul și activitatea secretorie a celulelor lactotrope. Mai multe studii ale lui D. Daly și colab. din 1981 și 1983 au demonstrat că endometrul uman decidualizat produce PRL. Endometrul proliferativ cultivat în prezența de E_2 și P produce PRL dozabilă prin RIA și valorile sînt în relație cu cantitatea de P din mediu. Decidualizarea endometrului este determinată de P și determinările RIA și PRL dintr-o biopsie de endometru în faza secretorie tardivă ar permite o evaluare a activității corpului galben și prezența normală a receptorilor de P. Scăderea PRL endometrial permite identificarea unor insuficiențe de corp galben. C. Walters și colab. au demonstrat în 1983 că și miometrul uman este o sursă de prolactină, deoarece culturile de fibre miometriale produc PRL imunoreactiv, care încorporează o timidină marcată și această producere este inhibată de ciclohexamidă. Invers ca la endometrul decidualizat, sinteza de PRL miometrială ar fi stimulată de estrogeni.

Așa cum s-a mai arătat, secreția de PRL se află sub inhibiția tonică exercitată de hipotalamus asupra adenohipofizei prin PIF, care este identic cu dopamina. Dopamina este eliberată de axonii tractului infundibulo-tuberian dopaminergic (TIDA). În eminența mediană și prin sistemul port ajunge în adenohipofiză, unde își exercită acțiunea inhibitoare asupra celulelor prolactinice. S-a susținut că ar exista și terminații nervoase dopaminergice, care ar acționa direct asupra celulelor prolactinice din adenohipofiză. Sînt dovezi că ar exista și un PRF care a fost demonstrat la păsări și la unele mamifere și argumentat în parte și la om ; serul bolnavelor cu adenoame prolactinice stimulează secreția de PRL în culturi de hipofiză de șobolan (K. Takahashi și colab., 1983).

Reglarea secreției de prolactină pare dependentă de integritatea sistemului dopaminergic central. Dopamina administrată periferic nu ar străbate bariera hematoencefalică. Totuși, perfuzia cu dopamină la persoane normale în doze fiziologice (D. Tallo, 1985) de 0,004 μg/kilocorp/minut determină scăderi semnificative ale prolactinei plasmatice. L-Dopa, un precursor al dopaminei (fig. 15), străbate bariera hematoencefalică și este convertit în dopamină atît în SNC, cît și de terminațiile nervoase periferice prin enzima L-dopa acid decarboxilază (dopa decarboxilază). Astfel, L-dopa își exercită efectele dopaminergice atît pe sediile centrale, cît și pe cele periferice. Administrarea de L-Dopa determină o scădere a valorilor de PRL la persoane normale. Asocierea la L-dopa de carbidopa, un inhibitor al dopa decarboxilazei care nu trece prin bariera hematoencefalică și suprimă selectiv influența periferică dopaminergică, reduce secreția de PRL într-un mod asemănător cu L-dopa, sugerînd că numai dopamina centrală controlează secreția de PRL. Serotonina are efecte de stimulare a secreției de PRL (E. Komman, 1983). Administrarea de metoclopramidă, un antagonist al receptorilor dopaminici provoacă o creștere semnificativă a PRL și TSH. Izolarea unui agonist al dopaminei din alcaloizii secarei cornute și anume 2 bromo- α ergocriptina, un inhibitor puternic al secreției de PRL (M. G. Bezser, 1972) a îmbogățit arsenalul terapeutic cu un agent medicamentos eficace în tratamentul diverselor hiperprolactinemii. Agenții alfa- și betablocanți (fentolamina, respectiv propranololul) nu modifică valorile plasmatice de PRL (J. Board, 1977). Estrogenii determină o creștere a sintezei și eliberării de PRL, valorile plasmatice ale prolactinei au un pattern asemănător cu cele ale estrogenilor de-a lungul ciclului menstrual și în sarcină ; creșterea de estrogeni induce o creștere similară a PRL. De asemenea, au fost observate niveluri crescute de PRL după administrarea de CO cu estrogeni. Estrogenii ar inhiba tonusul dopaminergic hipotalamic, ar putea stimula secreția de PRF sau ar acționa

Scanned with OKEN Scanner

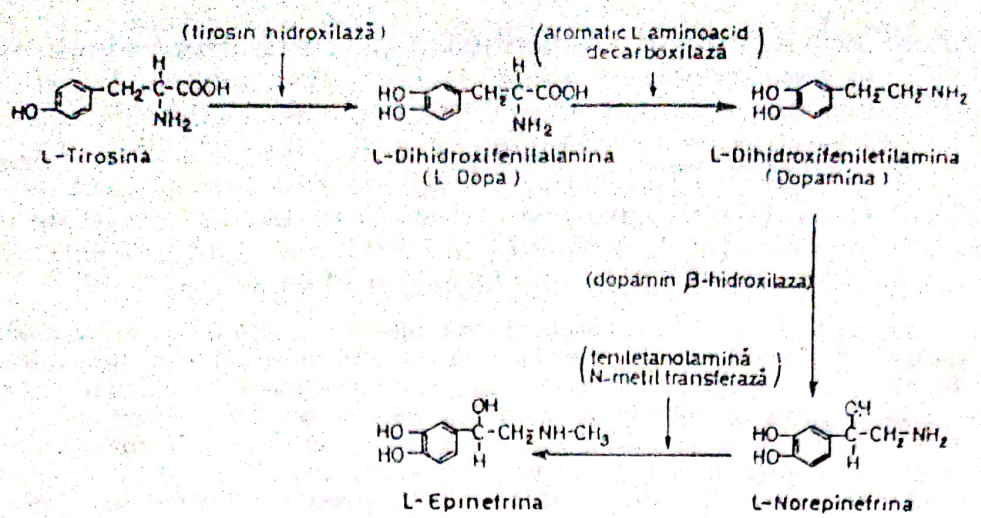


Fig. 15.

direct asupra celulelor lactotrope. Au fost imaginate mai multe teste ale axului hipotalamo-hipofizar în scopul diferenţierii unor hiperprolactinemii fără tumoare hipofizară de cele cu tumoare. S-a observat că stresul induce o hiper PRL, alături de creşterea cortizolului, GH şi a hormonilor tiroidieni. După administrarea de insulină (0,15 UI/gilocorp) ca test de stres la persoanele normale cresc la dublu valorile plasmatice de PRL, GH, cortizol, T_3 şi T_4. Au fost folosite şi teste cu LRH şi TRH pentru a identifica un răspuns normal al secreţiei de FSH, LH şi TSH în tumori prolactinice sau în hiperplazii, dar aceste teste nu au o valoare clinică certă.

Determinarea valorilor de PRL se face prin metode RIA şi valorile normale comunicate au fost între 5—15 ng/ml plasmă ; unii admit ca valori normale pînă la 20 sau 25 ng/ml. Determinările sînt greu de interpretat din cauza timpului de înjumătăţire scurt (15 minute), a variaţiilor circadiene şi de-a lungul unui ciclu menstrual, precum şi datorită faptului că PRL biologic activă este diferită de cea imunologic reactivă. S-a observat că PRL este eliberată din hipofiză sub formă de pulsatile, care se repetă la 15—20 de minute şi sînt necesare mai multe determinări pentru evaluarea unei medii reale. Vederea seringii şi puncţia venoasă cresc prin stres valorile de PRL şi prelevările trebuie făcute în jurul orelor 9—10 după puncţia venoasă şi inserarea unui cateter. La determinările orale, de-a lungul unei zile s-au găsit variaţii circadiene cu un maximum secretor în cursul nopţii (între orele 2—6) şi o creştere uneori şi după masă (fig. 16).

Au fost de asemenea observate variaţii la femeia adultă în fazele foliculară şi luteală cu un maximum secretor preovulator imediat după maximum extrogenic preovulator şi o altă creştere coincide cu creşterea estrogenică din zilele 21—23 ale ciclului (fig. 17).

În sarcină, datorită creşterii considerabile a estrogenilor de origine placentară are loc o creştere a PRL în plasma maternă, ca şi la făt şi în lichidul amniotic. La gravide, valorile medii de PRL sînt de 44 ng/ml în săptămîna a 10-a, 151 ng/ml

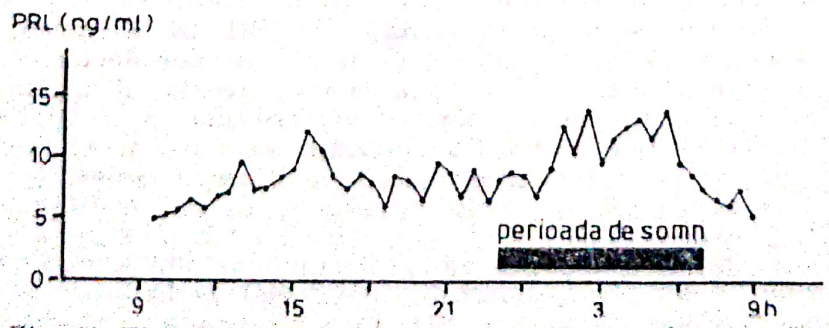


Fig. 16. Fluctuaţiile prolactinei plasmatice la determinări orare pe 24 de ore.

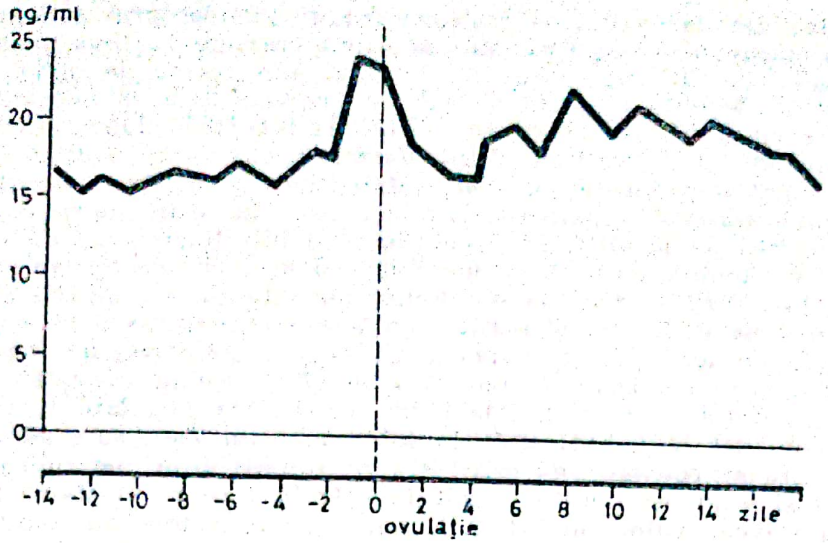


Fig. 17. Variațiile ciclice ale prolactinei.

în săptămîna 24 și de 332 ng/ml în săptămîna 36 (Quigley) sau de 30 ng/ml în primul trimestru, 100 ng/ml în trimestrul II și de 200 ng/ml în trimestrul III (F. Schweizer și colab., 1984) (fig. 18).

În sarcină, concomitent cu creșterea PRL, s-a observat scăderea pulsațiilor secretorii și a variațiilor noapte/zi. După cum afirmă L. Rigg, creșterea de PRL în sarcină este reflectarea funcțională a hipertrofiei și hiperplaziei lactotropelor hipofizare estrogen induse, iar scăderea pulsațiilor și variațiilor nictemerale ar fi dependentă de efortul secretor maxim dat tot de estrogeni. În timpul sarcinii, PRL împreună cu hormonii placentari estrogeni, P și HCS și hormonii materni tiroidieni și suprarenali adaptează glandele mamare pentru alăptare. Estrogenii și progesteronul inhibă secreția lactată indusă de PRL (care este totuși prezentă sub formă de colostru începînd din luna a IV-a) și numai după naștere, în zilele 2—4 de lăuzie, prin depurarea organismului matern de hormonii steroizi placentari se declanșează secreția lactată. Stimularea mamelonului prin supt provoacă pe cale reflexă via hipotalamus eliberarea de PRL și apoi și de oxitocină. Mecanismul reflex prin care impulsul neuronal activează un sistem integrat de neurotransmisie ce duce la eliberarea de PRL și oxitocină nu este cunoscut. În lăuzie, PRL inițiază

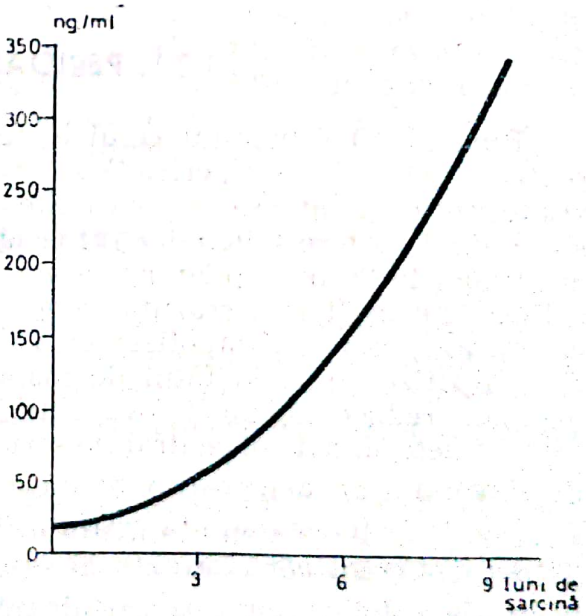


Fig. 18. Variațiile prolactinei în sarcină.

și menține lactația, iar oxitocina reglează golirea glandei prin reflexul de ejecție a laptelui. Determinările de PRL sînt constant crescute în lăuzie, dar sub nivelurile din sarcină ; PRL este eliberată în plus sub formă de unde pulsatile în timpul suptului. Secreția crescută de PRL presupune sigur un mecanism de inhibiție a producerii de dopamină sau de acțiune la receptorii dopaminici din celulele lactotrope din adenohipofiză ; agonistul dopaminei, 2 bromo α ergocriptina inhibă inițierea și menținerea lactației. PRL inhibă în hipotalamus secreția de GnRH și scade gonadotropinele hipofizare sau blochează în ovare efectele acestora, explicînd amenoreea de lactație. În declanșarea și întreținerea secreției lactate este posibil ca și serotonina centrală să joace un rol prin creșterea nivelurilor de PRL și scăderea GnRH. Prin scăderea stimulului dopaminergic opioizii endogeni determină eliberarea de PRL ; la șobolani s-a observat că naloxanul abolește răspunsul de PRL inițiat de supt, dar un experiment efectuat pe femei de Ina Chost (1984) a dovedit că opoizii endogeni nu par să aibă vreun rol în răspunsul de PRL determinat de excitația mamelonului la lăuze. P. Delvoye și colab. au măsurat nivelurile serice de PRL, LH, FSH și E_2 la 465 mame din Zair, care au alăptat 2 ani după naștere. Ei au constatat că atît PRL, cît și FSH erau mai ridicate la femeile care alăptau și erau amenoreice, decît la cele la care s-a instalat funcția menstruală și care aveau valori de LH și E_2 mai ridicate. Autorii au stabilit o corelație semnificativă între hiper PRL și amenoree. Alăptarea prelungită la aceste femei constituie un mijloc natural anticoncepțional. Prolactina are o acțiune de menținere a activității corpului galben la șobolănițe, efect denumit luteotrof. La femeie însă, acest efect a fost contestat, deoarece administrarea de HMG și HCG în doze potrivite la femei hipofizectomizate induce ovulația și menținerea în activitate a corpului galben. Mai mult, studii recente bazate pe determinări RIA au demonstrat lipsa ovulației sau insuficiențe de corp galben în hiperprolactinemii cu cicluri aparent normale și chiar instalarea unor sarcini după administrarea de bromergocriptină la femei sterile cu PRL normală.

1.3. MATURAREA GONADOSTATUTULUI

Tipul adult de interrelații hormonale reprezintă rezultatul unui număr de trepte de maturație care încep încă din viața fetală și comportă modificări în funcția celor trei niveluri ale axului hipotalamo-hipofizo-ovarian, începînd cu perioada fetală, apoi de nou-născut, de copilărie și de pubertate spre perioada reproductivă adultă.

1.3.1. PERIOADA FETALĂ

Pînă la 10 săptămîni celulele ferminative primordiale sînt nediferențiate. După această perioadă se transformă în ovogonii și încep o activitate mitotică intensă și concomitent se înconjură de celule pregranuloase, dînd naștere foliculilor primordiali, astfel că numărul acestora este maximum la 20 de săptămîni de gestație. La anencefali dezvoltarea foliculilor este mult mai scăzută, sugerînd participarea la acest proces a hipotalamusului și a hipofizei prin secreția de hormoni gonadotropi fetali. Hipofizectomia la fătul de maimuță Rhesus practicată în această perioadă reduce numărul ovogoniilor și dezvoltarea foliculilor. Studii care au determinat concentrațiile serice de FSH și de LH la feți de 12—20 de săptămîni au demonstrat niveluri ridicate ale acestora, asemănătoare cu cele de la femeia adultă castrată (Reyes, 1974 ; Clements, 1976). După 20 de săptămîni gonadotropinele scad progresiv și concomitent apare și o atrezie a foliculilor care populează ovarele, al căror număr este de

Scanned with OKEN Scanner

1—2 milioane la naștere. Stimulul creșterii hipofizare fetale de FSH și de LH în săptămînile 12—20 de sarcină este LRH hipotalamic fetal, care a fost pus în evidență încă de la 6—8 săptămîni de sarcină. Celulele gonadotrope din hipofiza fetală răspund *in vitro* la o stimulare prin LRH după 10 săptămîni. La feții masculini valorile de FSH și de LH sînt mai mici, sugerînd un efect de feedback negativ al androgenilor. Expunerii la androgeni a fătului feminin în această perioadă i-a fost imputată apariția unor tulburări de reproducere din perioada adultă (de exemplu SOP). Estrogenii placentari trec și la făt, ajungînd la concentrații crescute asemănătoare cu cele de la mamă (500—1 500 ng/dl plasmă la termen). Deși unele argumente histologice ar sugera posibilitatea steroidogenezei ovariene încă de la 15 săptămîni de viață fetală, culturile *in vitro* cu omogenitate de ovare fetale și cu pregnenolonă marcată nu au demonstrat capacitatea ovarelor fetale de a sintetiza hormoni androgeni sau estrogeni.

1.3.2. PERIOADA COPILĂRIEI

După naștere are loc o scădere bruscă a steroizilor placentari (E_2, P, androgeni) din sîngele nou-născutului, astfel că la o săptămînă după naștere nivelurile de E_2 sînt sub 30 pg/ml. Această scădere antrenează la nou-născut o creștere prin defrenare a secreției de gonadotropi, care ating la 2 luni valori maxime asemănătoare cu cele de la femeia adultă castrată și apoi scad progresiv ; scăderea LH este mai precoce și mai abruptă și atinge un prag minim la 4 luni, iar a FSH este mai lentă, valorile minime fiind atinse la 4 ani (Winter, 1976). Valorile de E_2 plasmatice scad de asemenea în această perioadă și sînt sub 10—30 pg/ml.

Între 4 și 10 ani se instalează o perioadă de „liniște" numit stadiu inhibitor. Valorile de E_2 plasmatice sînt sub 10 pg/ml, virtual nedetectabile. Valorile de FSH și de LH sînt minime. Totuși, și în această perioadă are loc creșterea urmată de atrezia unor foliculi și o producție minimă de estrogeni cu caracter periodic. Castrarea chirurgicală practicată la fetițe în această perioadă nu determină o creștere apreciabilă de hormoni gonadotropi, iar stimularea cu LRH a hipofizei este urmată doar de o creștere ușoară a acestora, mai ales a FSH. Raportul dintre FSH/LH este crescut, sugerînd o sensibilitate mai mare a FSH față de LH la stimulare cu LRH și la defrenare hipofizară prin castrare.

1.3.3. PUBERTATEA

Este perioada de viață în care se maturizează caracterele sexuale somatice și psihice. La fete pubertatea se instalează între 12 și 18 ani și este marcată de un eveniment central, apariția primei menstruații (menarha) în jurul vîrstei de 13 ani. Cronologic pubertatea a fost împărțită în trei subperioade :

Perioada de prepubertate, situată între 10 și 12 ani, în care se observă o creștere accelerată și în care încep să apară semnele caracterelor sexuale secundare și anume, dezvoltarea glandei mamare (telarha) și apariția pilozității axilare și pubiene (pubarha).

Scanned with OKEN Scanner

Perioada de pubertate, situată între 12 și 18 ani, în care apare activitatea ciclică a gonadostatului inițial incompletă, dar care se maturizează către sfîrșitul acestei perioade prin apariția ovulațiilor. Concomitent au loc transformări ale fenotipului, constituindu-se aspectul structural și psihic feminin și anume se dezvoltă sînii și pilozitatea, se lărgește bazinul și se depune o masă adipoasă caracteristică sexului feminin. Paralel au loc și modificări psihologice și apare impulsul sexual.

Perioada postpubertară (nubilă) se caracterizează prin definitivarea trăsăturilor somatice și psihice ale femeii, aceasta devenind aptă pentru reproducere prin prezența ciclurilor ovulatorii.

Dezvoltarea pubertară se însoțește de o creștere progresivă a nivelurilor de gonadotropine și de steroizi sexuali suprarenali și ovarieni. Există variații individuale importante în ceea ce privește debutul și succesiunea evenimentelor care marchează pubertatea. Între 10 și 12 ani se observă o creștere modestă de FSH și de LH și concomitent și o creștere a valorilor de E_2 plasmatice. Creșterea nivelurilor gonadotropinelor este mai mare pentru FSH decît pentru lH și aceasta din urmă crește inițial numai în timpul somnului. Apoi creșterea de LH depășește pe cea de FSH, are caracter pulsatil diurn, iar pulsațiile cresc în frecvență și amplitudine și ating valorile de la femeia adultă la 15—16 ani. Elementul esențial care determină aceste modificări este apariția secreției de LRH inițial nocturnă și apoi și în timpul zilei, care crește progresiv și are caracter de pulsații ample și frecvente, urmate de pulsații similare de LH și mai puțin de FSH. Testul la LRH în această perioadă determină o creștere amplă de LH și mai scăzută de FSH. Gonadotropinele provoacă creșterea foliculilor ovarieni și tecile lor internă și granuloasă încep să secrete cantități crescute de androgeni și de estrogeni. Secreția estrogenică ovariană induce proliferarea endometrului. Scăderea bruscă a estrogenilor prin involuția unor foliculi în creștere pe un endometru suficient stimulat anterior antrenează o hemoragie de privațiune hormonală, prima menstruație numită menarhă. Concomitent cu creșterea hormonilor gonadotropi și a estrogenilor, și, cum susțin unii, chiar mai înainte, are loc și o creștere a androgenilor suprarenali (adrenarha), în special a DHEA, DHEAS, A și T. Unii autori au considerat această creștere a steroizilor suprarenali ca un *trigger* al creșterii hormonilor gonadotropi. Androgenii sînt răspunzători de creșterea părului pubian și de apariția acneei pubertare și, împreună cu estrogenii, de creșterea accelerată saturală. După menarhă, ciclurile sînt timp de un an în medie tot anovulatorii. Cînd estrogenii ating un prag suficient de mare, care printr-un feedback pozitiv pe hipotalamus și hipofiză să ducă la o creștere suficientă de LH și de FSH care să realizeze maturizarea completă a unui folicul, are loc ovulația și se formează un corp galben. În continuare, numărul ciclurilor ovulatorii crește progresiv și tînăra devine aptă pentru reproducere. Concomitent cu intrarea în funcțiune a gonadostatului survine și o maturizare hipotalamică a celorlalți factori de eliberare și crește activitatea celorlalți hormoni adenohipofizari. Are loc o accelerare a creșterii prin SH, a metabolismului prin TSH și a corticosuprarenalei stimulată de ACTH.

Următorii factori participă la declanșarea succesivă a evenimentelor ce caracterizează pubertatea : (1) factori genetici programatori ; (2) creș-

Scanned with OKEN Scanner

terea statural-ponderală cu atingerea unei mase corporale critice de 47,8±0,5 kg și mai ales creșterea masei adipoase implicată în conversiunea periferică a androgenilor în estrogeni ; (3) creșterea androgenilor suprarenali ; (4) diminuarea activității secretorii a epifizei ; (5) creșterea secreției de estrogeni ovarieni, care ar induce fenomenele de feedback hipotalamic și hipofizar și ar fi programată genetic. Mecanismul cel mai acceptat în prezent este cel de maturizare a sistemului monoaminergic hipotalamic din zona hipofizotropă și preoptică ; are loc dezvoltarea arborizațiilor sinaptice și a receptorilor, concomitent cu maturizarea sistemului peptidergic hipotalamic care determină creșterea și eliberarea pulsatilă de GnRH, inițial în somn și apoi și în timpul zilei. Creșterea concomitentă de GRH, TRH și de ACTH contribuie la maturizarea morfologică și funcțională a femeii.

Clinic se observă la început o creștere staturală la 9—11 ani, care interesează mai ales membrele. Apare apoi creșterea sînilor, urmată de o schiță de pilozitate axilară și pubiană, care se dezvoltă apoi progresiv, atingînd la sfîrșitul pubertății caracterele feminine. Dezvoltarea vulvei și a clitorisului se face progresiv, o dată cu maturizarea sexuală. Glandele cervicale încep să secrete încă înainte de menarhă și epiteliul vaginal se îngroașă și suferă modificări ciclice. Volumul uterului crește și se schimbă raportul dintre col și corp în favoarea acestuia din urmă. După instalarea menarhei apare un nou val de creștere staturală, dar aceasta îmbracă caracterele fenotipului feminin prin creșterea bazinului și depunerile caracteristicele de grăsime. La sfîrșitul perioadei de pubertate creșterea în înălțime este mult încetinită prin osificarea cartilajelor de creștere a oaselor lungi datorită acțiunii asociate a estrogenilor și androgenilor. În această perioadă apar modificări psihice și intelectuale care formează caracterul și personalitatea individuală a femeii. Apare și se dezvoltă progresiv instinctul sexual. Figura 19 rezumă dezvoltarea gonadostatului din perioada de embriogeneză și pînă la pubertate și interrelațiile hormonale.

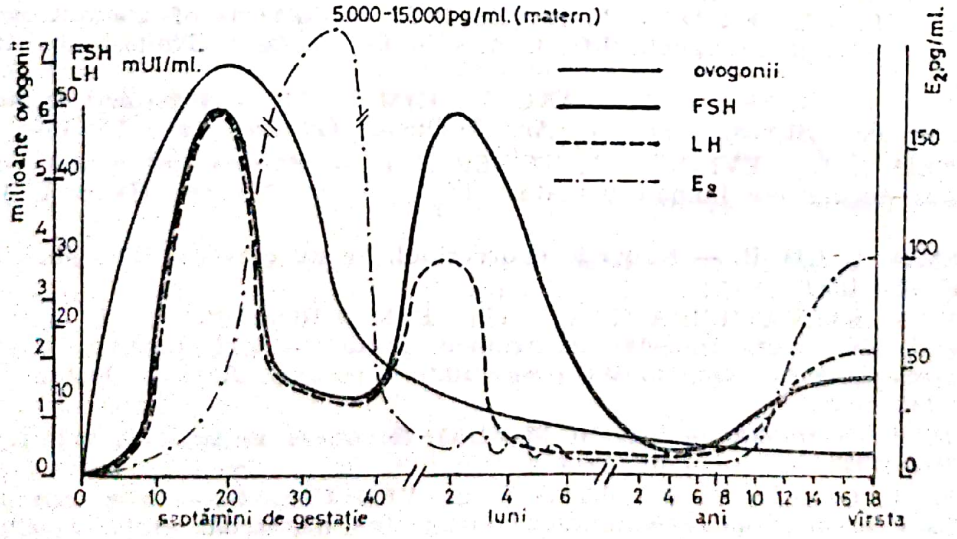


Fig. 19. Relațiile dintre dezvoltarea foliculilor, hormonii gonadotropi și estrogenii plasmatici în perioada fetală, la nou-născut și copil pînă la pubertate (Speroff L., 1978).

BIBLIOGRAFIE

AKSEL S. — On the correlation of LH-RH, LH, FSH and prolactin levels in plasma of women with normal menstrual cycles. Am. J. Obstet. Gynecol. 141 : 362, 1981.

AKSEL S., GLASS R. — Luteinizing-hormone releasing hormone levels in human plasma. A Radioimmunoassay method. Am. J. Obstet. Gynecol. 134 : 619, 1979.

AKSEL S. — Luteinizing hormone-releasing hormone and the human menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol. 135 : 96, 1979.

BESSER M. G. — Hypotalamic regulatory hormones : Physiological and clinical implications. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 34 : 285, 1978.

BROWN B. J. — Pituitary control of ovarian function — Concepts derived from gonadotropin therapy. Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol. 18 : 47, 1978.

CADWELL V. B., ROTHELL E. Y., PANG Y. C., ANDERSON G. G., KASE N., BEHRMAN R. H. — Comparative study of high-dose chorionic gonadotropin on the human and rat corpus luteum and effect of GnRH on human luteal function. Am. J. Obstet. Gynecol. 136 : 458, 1980.

CALVERT S. I., WEINTRAUB D. B., PANTON L., GAFFNEY L., ROSEN W. S. — Eutopic and ectopic macromolecular human placental lactogen. Am. J. Obstet. Gynecol. 152 : 103, 1985.

CARNEGIE A. J., TSANG K. B. — Follicle stimulating hormoneregulated granulosa cell steroidogenesis : involvement of the calcium-calmodulin system. Am. J. Obstet. Gynecol. 145 : 223, 1983.

CHOLST N., WARDLAW L. S., NEWMAN B. C., FRANTZ G. A. — Prolactin response to breast stimulation in lacting women is not mediated by endogenous opioids. Am. J. Obstet. Gynecol. 150 : 558, 1984.

CIOLTEI ANCA — Sterilitatea la femeie, Edit. Ştiinţ. şi Enciclop. Buc., 1979, pg. 13.56.

CLEMENTS J. A., REYES F. I., WINTER J. S. D., FAIMAN C. — Studies on human sexual development III. Fetal pituitary and serum and amniotic fluid concentrations of LH, CG and FSH. J. Clinic. Endocrinol. and Metabol. 42 : 9, 1976.

COCULESCU M. — Neuroendocrinologie clinică. Ed. Ştiinţ. şi Enciclop. Buc., 1986, pg. 335—336.

DALY C. G., MASLAR A. L., RIDDICK H. D. — Prolactin production during in vitro decidualisation of proliferative endometrium. Am. J. Obstet. Gynecol. 145 : 672, 1983.

DUCHARME J. R., MAGUELONE G. F., DE PERETI E., SEMPÉ M., COLLU R., BERTRAND J. — Plasma adrenal and gonadal sex steroid in human pubertal development, J. Clin. Endocrinol. Metabol. 42 : 468, 1976.

FAIMAN CH., WINTER D. S. J., REYES I. F. — Patterns of gonatotropins and gonadal steroids throughout life. Clinics in Obstet. and Gynecol. 3 : 467—480, 1976.

FRIEDMAN C., GAEKE E. M., FANG V., KIM H. M. — Pituitary responses to LRH in the postpartum periods. Am. J. Obstet. Gynecol. 124 : 75, 1976.

GOLDSTEIN S. D., LEVINSON P., KEISER R. H. — Plasma and urinary catecholamines during the human ovulatory cycle. Am. J. Obstet. Gynecol. 146 : 29, 1983.

GUILLEMIN L. CH. R. — Nouvelle endrocrinologie du cerveau. Das. Med. Prisma, 3 : 17—21, 1980.

GUILOFF E., SALVATIERRA M. A., ORTIZ E. M., CROXATTE B. H. — Endocrine response and ovum transport in women treated with D-Trp^6-luteinizing hormone-releasing hormone in the postovulatory periode. Am. J. Obstet. Gynecol. 142 : 148, 1982.

HEAD R. J. — Immunobiology of lactation. Seminars in perinat, vol. 1, nr. 2 : 195—108, 1977.

HOFF D. J., LASLEY L. B., WANG F. C., YEN C. S. S. — The two pools of pituitary gonadotropin : Regulation during the menstrual cycle. J. Cl. Endocrinol. Metabol. 44 : 302, 1977.

JOHANSSON B. D. E. — Effects of exogenous steroids on gonadotropin secretion. Clin. in Obstet. Gynecol. vol. 3/579, 1976.

Scanned with OKEN Scanner

2. PATOLOGIA HIPOTALAMO — HIPOFIZARĂ A GONADOSTATULUI

Cuprinde patologia disfuncțională și organică ce afectează echilibrul hipotalamo-hipofizo-ovarian și se manifestă înainte de vîrsta adultă prin tulburări de dezvoltare și maturizare, iar la femeia adultă prin tulburări ale funcției de reproducere (amenoree și sterilitate prin anovulație). Hipotalamusul este calea finală comună pentru multe boli ale sistemului nervos central, dar și periferice, mediate printr-un mecanism hipotalamic ; sediul primar se poate stabili uneori cu dificultate și numai prin excludere. Uneori tulburările endocrine sînt complexe datorită interesării mai multor neuropeptide și sînt frecvent asociate și cu tulburări neurovegetative și psihice.

Diagnosticul se stabilește printr-un examen clinic amănunțit care poate identifica unele boli cu tablou clinic bine conturat (de exemplu sindromul Albricht-McCune, sindromul Kallmann). Precizarea etiologiei este uneori dificilă și necesită investigații complexe. Pentru patologia funcțională a hipotalamusului sînt necesare determinări ale hormonilor hipofizari (FSH, LH, PRL) uneori repetate, pentru a se identifica tulburările de pulsații. De asemenea, testele dinamice cu LRH care permit — cu unele rezerve — diferențierea unor leziuni hipotalamice de cele hipofizare, teste cu clomid, bromoergocriptină, L-dopa și carbidopa, teste combinate etc.

Pentru patologia organică au fost obținute progrese remarcabile în ultimele două decenii. Radiografia de șa turcească este depășită de politomografia hipocicloidală și mai ales de tomografia axială computerizată (CT) cu aparate de a 3-a și a 4-a generație. Pneumoencefalografia și cisternografia cu metrizamid identifică anomaliile recesului ventricular III, tumorile intraventriculare, extensia tumorilor selare etc. Angiografia carotidiană bilaterală identifică unele leziuni, precizîndu-le sediul și amploarea. Ecotomografia și tomografia cu rezonanță magnetică sînt achiziții recente pline de promisiuni. Examenul cîmpului vizual (Goldman) și examenul fundului de ochi constituie metode obligatorii în patologia

hipotalamo-hipofizară organică, mai ales tumorală. Pe figura 20 pot fi văzute principalele afecțiuni hipotalamice care influențează secreția de LRH și de dopamină.

Etiologia sindroamelor hipotalamice cu leziuni organice și manifestări neurologice este foarte variată, dar este dominată de compresiuni

ETIOLOGIA SINDROAMELOR HIPOTALAMICE
CU LEZIUNI STRUCTURALE
(M.Coculescu 1986)

– Traumatice	– Cu sau fără fractură de bază craniană
– Compresiuni pe hipotalamus	– Craniofaringiom și tumori dermoide – Adenom hipofizar cu extensie suprașelară – Meningiom – Gliom de nerv optic – Tumorile glandei pineale – Cordom – Chisturi arahnoidiene – Granuloame: histocitoza X, granulomul hipofizar cu celule gigantice, sarcoidoza, tuberculoza, sifilis – Hipertensiune intracraniană
– Tumori invazive hipotalamice	– Metastaze de carcinom (mamar, pulmonar) – Adenom hipofizar malignizat (invaziv) – Infiltrații leucemice, boala Hodgkin – Sarcom meningeal – Osteosarcom, condrosarcom – Gliom, astrocitom pilocitar și ependimom – Pinealom ectopic (germinom)
– Malformații	– Hamartom – Chisturi (arahnoidiene, de ventricul 3, de plex coroid) – Sindromul de șea turcească „goală" primară – Stenoză de apeduct Sylvius
– Iatrogen	– Radioterapie externă sau interstițială – Secțiunea tijei hipofizare
– Inflamații	– Arahnoidita optochiasmatică – Leptomeningită acută – Abcese hipotalamice – Meningită tuberculoasă – Osteomalacie de os sfenoid
– Vascular	– Anevrisme de arteră comunicantă anterioară și posterioară
– Degenerative	– Scleroză tuberală – Sindrom Jakob Creutzfeldt, sindrom Tay Sachs – Atrofie primară de nuclei supraoptic și paraventricular (autoimună ?) – Glioze
– Carențiale	– Sindromul Wernicke (carența vitaminei B_1)

Fig. 20.

Scanned with OKEN Scanner

exercitate de hipotalamus de tumorile din jur, în special hipofizare cu extensie extraselară, epifizare și craniofaringiomul.

Dintre bolile hipotalamusului cu participarea funcției genitale vor fi discutate pubertatea precoce și întîrziată, sidromul de hipofiză izolată, insuficiența hipofizară, amenoreea și sterilitatea hipotalamică, precum și hiperprolactinemiile care recunosc un mecanism patogenic hipotalamic.

2.1. PUBERTATEA PRECOCE

Pubertatea precoce adevărată (constituțională, idiopatică) se manifestă prin apariția înainte de vîrsta de 8 ani a ciclurilor menstruale normale, însoțite de ovulație și precedate de etapele succesive și complete, anterioare menarhei : creșterea staturală, telarha, adrenarha și pubarcha.

Pseudopubertatea precoce se manifestă printr-o sexualizare precoce hormonală de cauză gonadică sau extragonadică prin tumori sau prin hiperplazie a CSR și de cauză iatrogenă prin estrogenoterapie intempestivă. Pe fig. 21 este prezentată clasificarea diferitelor tipuri de pubertate precoce.

2.1.1. PUBERTATEA PRECOCE ADEVĂRATĂ

2.1.1.1. PUBERTATEA PRECOCE IDIOPATICĂ

Se caracterizează prin maturizarea prematură a SNC cu secreție pulsatilă diurnă de LRH. Survine prin scăderea prematură a mecanismului de feedback negativ hipotalamic pentru estrogeni, cu instalarea tipului adult de secreție de LRH. Este cea mai frecventă formă de pubertate precoce (85% din cazuri) întîlnită la fete. Unele investigații au

1. Pubertatea precoce adevărată (cu ovulație)
   - Idiopatică
   - Neurogenă (cu leziuni nervoase)
     - tumorale
     - infecțioase
     - congenitale
   - (cu leziuni cerebrale și osoase) – sindrom Albright McCune
   - Tumori pineale
2. Pseudopubertatea precoce
   - Hiperplazie suprarenală congenitală (heterosexual)
   - Hipotiroidism primar
   - Tumorală
     - ovariană
     - suprarenală
   - Iatrogenă
3. Parțială
   - Telarhă precoce
   - Adrenarhă precoce
   - Pubarhă precoce

Fig. 21.

Scanned with OKEN Scanner

sugerat posibilitatea unui determinism genetic al pubertății precoce, cel puțin la băieți, unde se întîlnesc frecvent cazuri la aceeași familie sau descendenți. Vîrsta cel mai des întîlnită a instalării unei pubertăți precoce constituționale este de 6—8 ani, dar au fost comunicate cazuri chiar la sugari și, ocazional, sarcini la copii de 4—6 ani. La debut, pubertatea precoce se manifestă printr-o dezvoltare staturală mai mare decît cea medie pentru vîrsta cronologică, dar ulterior creșterea în înălțime este blocată prin acțiunea hormonilor estrogeni, care închid cartilajele diafizo-epifizare, astfel că statura finală rămîne mult mai mică decît media obișnuită de la femeia adultă. Evoluția este favorabilă în lipsa unor complicații psihologice generate de nanism și de sexualizarea precoce, urmată eventual și de sarcini.

Tratamentul actual s-a ameliorat prin introducerea agoniștilor de LRH de tipul D-Trp 6-Pro^9-Net-LRH, care au efecte paradoxale anti-GnRH centrale și posibil și periferice prin blocarea creșterii foliculilor ovarieni și sintezei de estrogeni. Dozele sînt de 4—6 μg/kilocorp și pe zi și tratamentul se continuă pe perioade lungi (luni, ani) pînă la obținerea unei talii convenabile. Se poate administra și lunar preparatul inclus în capsule injectabile. Alte mijloace terapeutice mai puțin eficace și cu efecte adverse cuprind MPA sub formă injectabilă (Depo-Provera) în doze de 100 mg pe săptămînă, danazol în doze de 200—400 mg/zi (dar induce efecte androgene nedorite) și cyproteron acetat în doze de 50—204 mg pe zi.

2.1.1.2. PUBERTATEA PRECOCE NEUROGENĂ (PRIN LEZIUNI NERVOASE)

Este mult mai rară (5% din toate pubertățile precoce adevărate). Cel mai frecvent, aceste forme sînt generate de tumori de vecinătate, situate mai ales în hipotalamusul posterior și epifiză. Tumorile hipotalamice cele mai frecvente sînt hamartoamele, tumori benigne cu localizare în hipotalamusul posterior între tuber cinereum și corpii mamilari. Nu determină totdeauna o pubertate precoce, ci numai cînd au conexiuni cu eminența mediană, asupra căreia provoacă fenomene iritative ; există autori care consideră că unele hamartoame ar secreta LRH. Tumorile epifizare (pinealoblastoame, pinealocitoame, teratoame) acționează prin compresiune sau prin scăderea melanotoninei și a serotoninei. În hipotiroidismul primar însoțit de pubertate precoce se crede că secreția crescută de TRH antrenează și pe cea de LRH. Secreția crescută de TRH determină și creșterea PRL cu galactoree. O formă particulară de pubertate precoce este sindromul Albright-McCune, caracterizat prin displazie poliostotică cu deformări osoase și compresiuni, pete pigmentare mari pe tegument și pubertate precoce. Uneori secreția de LRH este de tip prepubertar.

2.1.2. PSEUDOPUBERTATEA PRECOCE

Determinată de o secreție prematură, adesea excesivă de hormoni sexuali, duce la apariția caracterelor sexuale fără secreție pulsatilă de gonadotropi și fără ovulații prin lipsa gametogenezei complete. Cînd se-

Scanned with OKEN Scanner

creția hormonală este de estrogeni, sau predominant estrogenică, pubertatea îmbracă fenotipul obișnuit feminin și pseudopubertatea este izosexuală. Cînd secreția hormonală este de androgeni sau predominant androgenică, sînt prezente semne de virilizare, morfotipul este masculin și adesea sînt prezente anomalii ale organelor genitale externe, acest tablou fiind încadrat în pseudopubertatea precoce heterosexuală.

Pseudopubertatea precoce de origine ovariană este determinată de tumori estrogen secretante apărute în copilărie. Acestea cuprind tumorile cu celule granuloase și tumorile cu celule tecale. Unele teratoblastoame, seminoame și coriocarcinoamele ovariene produc cantități mari de HCG, care stimulează secreția ovariană de estrogeni, dînd pseudopubertatea precoce izosexuală, dar evoluția rapidă a acestora nu permite instalarea unui tablou complet pubertar. Foarte rar pot să apară și în corticosuprarenale tumori secretante de estrogeni care să determine apariția pseudopubertății izosexuale. Tumorile masculinizante (sau cu secreție mixtă) întîlnite în copilărie pe ovare cuprind arenoblastomul, tumori cu celule lipidice, ginandroblastomul și unele disgerminoame și teratoame. Acestea induc pseudopubertate heterosexuală. Hiperplaziile corticosuprarenalei și tumorile acesteia duc de asemenea la pseudopubertate heterosexuală prin secreție crescută de androgeni și au fost discutate în altă parte.

Terapiile intempestive cu hormoni estrogeni sau androgeni aplicate la copii pot să ducă la pseudopubertăți precoce.

2.1.3. PUBERTĂȚI PRECOCE INCOMPLETE

• *Telarha prematură.* Uneori se poate întîlni la fetițe între vîrstele de 6 și 18 luni o mărire tranzitorie a sînilor care nu este însă însoțită și de alte semne de pubertate precoce și este consecința unei secreții mai active de estrogeni stimulați de hipofiza fetiței, care secretă cantități mai mari de FSH și LH după scăderea efectului inhibitor al estrogenilor materni placentari (Ch. Faiman, 1976). O telarhă prematură poate să apară și la fete de 6—8 ani, dar mărirea sînilor nu depășește 5 cm în diametru și nu se însoțește de pigmentarea areolelor. Cîteodată se observă concomitent și o creștere accelerată a taliei. Nu apar și alte semne de pubertate precoce și nu s-a atribuit acestor modificări o semnificație patologică, dar copilul trebuie supravegheat. Este posibilă o modificare de receptivitate în sensul creșterii acesteia în țesutul mamar.

• *Pubarha prematură* se caracterizează prin apariția prematură a unei pilozități pubiene nu prea intensă și cu evoluție lentă sau staționară pînă la instalarea normală a pubertății. Este adesea însoțită de un puseu de creștere a androgenilor slabi suprarenali sau de o sensibilitate locală modificată a receptorilor de androgeni. Nu necesită un tratament, dar sînt necesare investigații pentru a se exclude un proces hiperplazic CSR sau tumoral.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. PUBERTATEA TARDIVĂ (ÎNTÎRZIATĂ)

Cînd apariţia caracterelor sexuale secundare întîrzie pînă la vîrsta de 13 ani şi menarha nu a apărut pînă la 16 sau 18 ani se consideră clinic că pubertatea în care există o depăşire a vîrstei medii la care apar semnele succesive ale pubertăţii. Cum instalarea pubertăţii este variabilă în funcţie de rasă, factori constituţionali, geografici, economic-sociali şi cultural-educativi, trebuie calculate mediile pe teritorii şi zone şi grupe omogene ; de asemenea, aceste studii trebuie actualizate, avînd în vedere fenomenul de acceleraţie. Pubertatea întîrziată se poate evalua retroactiv, după ce a apărut menarha.

Forma cea mai comună este cea zisă constituţional-genetică şi poate fi luată în consideraţie dacă o anchetă familială relevă întîrzieri similare şi la alţi membri ai familiei. Patogenic se admite un mecanism de maturizare tardivă a sistemului neuroendocrin hipotalamic. Se observă adesea la fete slabe cu raportul talie/greutate crescut şi mai ales cu greutatea sub cea critică de $47,8 \pm 0,5$ kg (Fritch). Importantă este masa adipoasă care participă la conversiunea periferică a androgenilor în estrogeni. Pubertatea tardivă poate să apară însă şi la fete grase, la care se constată adesea o hiperandrogenie cu sau fără pilozitate, scăderea TeBG, hiperinsulinism şi uneori şi ovare polichistice.

Uneori, la originea pubertăţii întîrziate se află un stres cronic, generat de schimbarea de domiciliu (de la părinţi în colectivităţi şcolare), tulburări de adaptare la efortul psihic impus de programele de învăţămînt, efortul fizic prelungit şi mai ales sportul de performanţă început încă din copilărie (gimnastică, alergări) care activează opioidele endogene ce au rol inhibitor asupra pulsaţiilor de LRH. Reducerea raţiei alimentare de teama îngrăşării care poate preceda o anorexie nervoasă încă înainte de vîrsta instalării pubertăţii poate să ducă la întîrzierea acesteia. În plus, postul determină acidoză, cetoză şi hiperlipemie. Unele medicaţii psihotrope induc hiperprolactinemii, cu scăderea ritmului şi amplitudinii pulsaţiilor de LRH-LH. De cele mai multe ori, dacă se înlătură aceşti factori stresori, menarha se instalează spontan după o anumită perioadă de latenţă, uneori brusc (mutarea copilului din internat la gazdă, reducerea efortului fizic, suprimarea drogurilor psihotrope etc.).

În hipogonadismul hipotalamic zis idiopatic, indus de un defect de programare genetică a secreţiei pulsatile de LRH şi consecutiv şi a pulsaţiilor de LH şi FSH, hipofiza este normală, dar lipseşte stimulul secretor hipotalamic ; unii au încercat să diferenţieze hipogonadismul hipogonadotrop hipotalamic din pubertatea întîrziată constituţională (în care administrarea pulsatilă de LRH induce pulsaţii de LH) de cel idiopatic (în care stimularea cu LRH de tip pulsatil nu induce pulsaţii de LH).

Unele hipogonadisme hipotalamice au cauze genetice şi au un tablou clinic bine conturat :

• *Sindromul De Morsier-Kallmann* (displazie olfacto-genitală) se caracterizează prin asocierea hipogonadismului cu anosmie sau hiposmie şi alte tulburări senzoriale şi malformaţii ; neurologic se observă o agenezie totală sau parţială a lobilor olfactivi, cu amenoree primară, ovare hipoplazice în bandeletă (streak ovary) şi valori scăzute de gonadotropine şi steroizi sexuali.

Scanned with OKEN Scanner

• *Sindromul Laurence-Moon-Biedl-Bradet* se caracterizează prin hipogonadism hipogonadotrop asociat cu anomalii și malformații variate : retinită pigmentară, strabism, nistagmus, malformații ale extremităților (sindactilie, polidactilie) și viscerale (renale, cardiace), hipotrofie staturală, obezitate și oligofrenie.

• *Sindromul Babinski-Fröhlich* (adipozo-genital) cînd apare la copil se caracterizează printr-o pubertate întîrziată sau absentă, cu amenoree primară, obezitate progresivă. Este determinat de diferite leziuni hipotalamice (tumorale, vasculare, inflamatorii, degenerative) sau tumori de vecinătate cu extindere hipotalamică.

• *Hipogonadismul hipogonadotrop* de cauză hipofizară induce o pubertate întîrziată sau absentă prin scăderea de LH și FSH. Cauzele cuprind microsomia hipofizară cu talie mică și întîrzierea sau absența dezvoltării caracterelor sexuale și amenoree primară. Cauze tumorale, inflamatorii, granulomatoze, malformații și altele reduc secreția de gonadotropine și unele sînt rezistente la stimularea cu LRH în raport cu masa de celule gonadotrope restante. Cînd leziunea apare în copilărie, pubertatea poate fi tardivă sau absentă.

• *Pubertatea întîrziată prin insuficiență ovariană* primară se caracterizează printr-un hipogonadism hipergonadotrop cromozomal competent sau incompetent ; factorii etiologici sînt descriși la hipogonadismul hipergonadotrop.

Alți factori extragenitali pot determina o întîrziere a instalării menstruației : obezitatea prin aport crescut, boli organice și de sistem, endocrinopatii diverse (mai ales insuficiența tiroidiană) și altele.

Tratamentul pubertății tardive urmărește în primul rînd îndepărtarea cauzelor, tratamentul etiologic. În formele constituționale nu se aplică în general tratamente. Unele întîrzieri se corectează prin înlăturarea factorilor de stres, alimentație corectă la fetele slabe sau cu obezitate excesivă, suprimarea neurolepticelor, psihoterapie. Terapia pentru unele cauze particulare este descrisă la tratamentele bolilor cauzale. Stimularea ritmică și prelungită cu LRH declanșează uneori mecanismul hipotalamic, care apoi se autoîntreține. Unele forme de pubertate întîrziată cu lipsa sexualizării beneficiază de tratamente substitutive estro-progrestative.

2.3. SINDROMUL DE HIPOFIZĂ IZOLATĂ

Denumit și sindrom de tijă hipofizară, este consecința întreruperii circulației sistemului port hipotalamo-adenohipofizar și a tractului magnocelular supraoptico-neurohipofizar. Printre cauzele acestui sindrom menționăm : tumorile distructive care interesează și tija (craniofaringiom, adenoame cu extensie extraselară, tumori supraselare sau extraselare), traumatismele craniene cu secționarea tijei, meningitele bazale și sechelele acestora, granuloamele (tuberculoză, histiocitoză X) și, mai recent, accidentele operatorii survenite cu ocazia extirpării pe scară din ce în ce mai largă a macroprolactinoamelor cu extensie extraselară. Secționarea tijei provoacă apariția unui sindrom de insuficiență hipofizară asociat cu hiper-PRL, manifestat prin amenoree-galactoree. Secționarea tractului

Scanned with OKEN Scanner

hipotalamo-retrohipofizar induce un diabet insipid, uneori tranzitoriu. Datele de laborator arată o scădere a steroizilor ovarieni și suprarenali, a hormonilor tiroidieni și a tropilor hipofizari ai acestora (LH, FSH, TSH, ACTH, GH), precum și creșterea PRL. Megatestul este pozitiv în acest sindrom. Evoluția este variabilă cu factorul etiologic determinant (refacere de vascularizație după traumatism sau chirurgie) și prognosticul este rezervat în tumori maligne invadante. Tratamentul este substitutiv cu tiroxină, corticoizi și amestecuri combinate sau secvențiale de estrogeni și progestative. Se asociază pentru hiper-PRL bromoergocriptina peroral, lisurid sau pergolid sau un preparat de bromocriptină injectabil cu resorbție lentă, 50 mg pe lună.

2.4. PATOLOGIA PSIHONEUROENDOCRINĂ

Stările patologice datorate unui factor etiologic psihic și unui mecanism patogenic neuroendocrin, manifestate prin tulburări de ciclu menstrual (amenoree secundară, oligomenoree), anovulație și sterilitate cuprind amenoreea de stres, sarcina închipuită (pseudocyesis), anorexia nervoasă și tulburările gonadostatului din psihopatiile majore.

2.4.1. AMENOREEA DE STRES

Amenoree generată de stresuri psihice sau/și fizice intense care provoacă o tulburare funcțională hipotalamică, se traduce prin scăderea pulsațiilor de LRH și consecutiv de LH și de FSH.

Factorii stresanți pot fi unici și intensi sau de intensitate mai scăzută, dar repetați ; alteori stresorul este minor și nu poate fi identificat decît printr-o anamneză amănunțită făcută de un specialist. Din primul grup exemplul clasic îl constituie detenția în lagăre concentrare. Alți stresori majori sînt bombardamentele, deținerea în închisori și calamitățile naturale. La femei deținute în lagăre amenoreea s-a instalat de la început, fără să fie în relație directă cu factori nutritivi. Aceste amenorei sînt deseori persistente și după eliberarea din detenție, putînd să devină refractare la tratamente și ducînd în cele din urmă prin scăderea LH și FSH la scăderea estrogenilor și atrofie genitomamară. Subnutriția, hipovitaminozele, transchilizantele și hipnoticele sînt factori favorizanți. Agenți stresanți de mai mică intensitate și durată și anume decese în familie, conflicte psihosexuale, schimbarea domiciliului, abandon familial și alții pot să inducă o amenoree de obicei reversibilă. Frecvent amenoreea psihogenă apare la tinere după o aventură sexuală, fiind generată de teama unor sarcini nedorite. O amenoree secundară temporară de stres poate să apară la eleve și studente în urma tensiunii psihogene generată de examene și concursuri.

Numeroase studii au arătat apariția la tinere a amenoreii sau spaniomenoreii după efort fizic intens și prelungit. La studente, incidența amenoreei secundare a fost găsită mai mare (Bachmann 2,6%, Singh 5%) decît incidența generală de 1,8%. Factorii cauzali au fost : scăderea în greutate, diverși factori emoționali, oboseala psihică și mai ales efortul fizic. Au fost făcute studii pe grupe diferențiate de efort fizic cu trepte

Scanned with OKEN Scanner

cuprinzînd jogging, înot, tenis și efortul de antrenament la alergătoarele de performanță. C. Sanborn găsește o incidență de .12% la alergătoarele de performanță. C. Sanborn găsește o incidență de 12% a amenoreii la ciclíste și înotătoare și 25% la alergătoarele de performanță. La alergătoare, incidența crescută a amenoreii a fost corelată pozitiv cu o greutate și un indice greutate/talie mai mici decît la alte loturi. Pe lîngă efort au fost considerați ca stresori tensiunea dinaintea concursului, anxietatea, ambiția și alți factori psihologici, ce pot să participe la provocarea dezordinilor axei hipotalamo-hipofizo-ovariene. Există diferențe individuale și în general tinerele cu menstre normale păstrează adesea ritmul după consumarea efortului intens sau a concursului, dar oligomenoreicele pot deveni amenoreice.

Patogenie. Numeroase studii au identificat amplificarea unei reacții hormonale la stres. Ch. Kimball a observat într-un studiu făcut în 1980 la 24 de sportive după efort de alergare o creștere a endomorfinelor imunoreactive cu 70% și a prolactinei cu 140%. R. Hale a studiat comparativ un grup de maratoniste cu un grup de înotătoare ; fiecărei sportive i-a determinat înainte și după efort nivelurile de LH, FSH, PRL, T și carlizol. La alergătoare au fost constatate cele mai mari modificări comparativ cu valorile de control : cortizolul a crescut cu 211%, prolactina cu 327%, FSH a rămas nemodificat și LH mediu din 3 probe succesive recoltate la 15 minute a scăzut cu 36% față de valorile de control. Au fost făcute studii privind valorile de β-endorfine, FSH, LH, PRL, cortizol și E_2 după un efort de alergare la amenoreice comparativ cu eumenorice în faza foliculară incipientă. T. Lastikainen a constatat la amenoreice valori mai crescute de β-endorfine, cortizol și mai scăzute de LH și E_2 decît la eumenoreice. Se consideră că agenții stresori psihici și cei competitivi la sportive de performanță cresc endorfinele circulante și ACTH care au un precursor comun, β-lipotropina. Printr-un mecanism direct sau mediat de dopamină β-endorfinele scad pulsațiile de GnRH și consecutiv de LH și FSH. Endorfinele scad și activitatea dopaminei hipotalamice ; urmează o creștere a PRL, care are acțiune antigonadotropă, bariera hemato-encefalică fiind permeabilă pentru acest hormon. Scăderea pulsațiilor de LH poate interesa frecvența și amplitudinea lor ; pulsațiile pot chiar să fie absente. Adesea se revine la tipul secretor prepubertar și atunci amenoreea poate fi permanentă. Scăderea E_2 suprimă efectul de feedback pozitiv și apar anovulația și sterilitatea. Scăderea estrogenilor sub 30 pg/ml plasmă determină o atrofie genitală. Uneori amenoreea este însoțită de o hiperPRL persistentă. Particularitățile agenților stresori și particularitățile psihologice individuale care fac ca reacțiile adaptative să fie adecvate sau inadecvate la stresul cronic explică de ce unele femei fac o amenoree psihogenă și altele nu și de ce unele amenorei devin permanente și refractare la tratament.

Tratamentul amenoreii de stres urmărește înlăturarea factorului sau factorilor stresori ; se reiau pulsațiile de LH și se restabilesc ciclurile menstruale ritmice ovulatorii. În formele cu hiperPRL un tratament cu bromoergocriptină (2×2,5 mg/zi) poate să ducă la reapariția menstrelor, ovulațiilor și sarcinilor. Cînd valorile de estrogeni plasmatici sau urinari nu sînt prea scăzute, se poate administra clomid 100 mg/zi 5 zile și după 7 zile HCG 5 000—10 000 UI, mai ales dacă se urmărește și obținerea

Scanned with OKEN Scanner

unei sarcini. Au fost obținute rezultate favorabile cu antagoniști opioizi (naloxan, naltrexonă, ultimul în doze de 2×50 mg/zi); de asemenea administrarea pulsatilă de LRH. Pentru bolnavele care nu doresc sarcini s-au recomandat mai ales tratamente cu amestecuri estro-progestative secvențiale, dar estrogenii cresc PRL și o amenoree de stres poate fi urmată de una postpilulă. La tinere slabe și cu raportul greutate/talie scăzut și mai ales cu reducerea masei adipoase periferice (cu rol în sinteza extraovariană de estrogeni) se recomandă un regim care să urmărească o creștere în greutate.

2.4.2. SARCINA ÎNCHIPUITĂ (PSEUDOCYESIS)

Sarcina imaginativă este un sindrom caracterizat prin amenoree sau oligomenoree și unele modificări care simulează sarcina la o femeie care se crede gravidă cu toate că nu este. Apare cu o frecvență mai mare la femei din grupa de vîrstă 35—45 ani, care manifestă o dorință obsesivă de a avea copii și sînt de obicei sterile; mai rar la femei ce se tem de o sarcină nedorită. În general, nivelul cultural al acestor femei este scăzut. La anamneză aceste femei afirmă că sînt amenoreice, că au avut în primele luni de sarcină grețuri și vărsături și apoi au observat creșterea în greutate, creșterea progresivă a abdomenului, mișcări fetale și secreție lactată sau colostrală.

La examenul obiectiv se constată creșterea volumului abdomenului și pigmentarea tegumentului, dar fără distensia ombilicului. Sînii sînt măriți, turgescenți, pigmentați și secretă colostru sau lapte. Examenul ginecologic arată de obicei un uter puțin mărit și un ovar palpabil. Testele de laborator pentru sarcină și examenul ecografic sînt negative. Pseudocyesis este o boală psihosomatică, adesea o manifestare a unei adaptări inadecvate la un stres cronic sau a unei psihoze obsesive, isterii sau depresii.

Etiopatogenia sarcinii închipuite este neclară. Se constată la aceste bolnave o creștere a PRL, care pare răspunzătoare de amenoree și de galactoree. Sînt însă crescute și valorile de LH bazal și pulsațiile acestuia, care cresc și mai mult la testele de stimulare cu LRH. Progesteronul plasmatic și pregnandiolul urinar sînt obișnuit crescute.

Diagnosticul nu este greu de stabilit cînd se face un examen clinic corect. La nevoie, testele de sarcină și un examen ecografic sînt edificatoare. Cu toate acestea fiecare ginecolog a fost confruntat cu situații uneori amuzante, dar cel mai adesea neplăcute, generate de un examen superficial. Am văzut o profesoară cu un sindrom Cushing, care avea obezitate centripetală, vergeturi, distensie abdominală și percepea mișcări fetale, care primise deja concediu medical pentru sarcină, și altă bolnavă la care s-a depistat o sarcină fantomă cînd aceasta devenise suprapurtată. Un specialist a fost nevoit să evacueze „discret" din sala de travaliu o bolnavă cu pseudocyesis internată peste noapte de un medic stagiar cu „naștere nedeclanșată".

Tratamentul constă în informarea bolnavei asupra lipsei sarcinii, confruntarea cu realitatea. Obișnuit, reacția bolnavelor este explozivă,

Scanned with OKEN Scanner

uneori cu aprecieri nu prea măgulitoare la adresa competenței profesionale a medicului. Alteori se instalează o stare de depresie, după ce se năruiesc iluziile bolnavei. Unele bolnave însă nu pot fi convinse că sarcina nu există și în acest caz este bine să fie îndrumate spre medicul psihiatru.

2.4.3. ANOREXIA NERVOASĂ

Sindrom de origine psihogenă, anorexia nervoasă este caracterizată prin : (1) refuzul bolnavei de a ingera alimente cu care să mențină o greutate corporală normală ; (2) slăbirea cu peste 25% față de greutatea inițială sau cea ideală ; (3) lipsa unor boli care să explice emacierea ; (4) perceperea deformată a imaginii corporale, asociată cu frica de a nu deveni grasă și (5) anorexia de tip hipotalamic. Incidența bolii este relativ frecventă și este maximă (1%) la eleve și tinere sub 25 de ani. Deși semnalată și la bărbați, anorexia nervoasă se întîlnește cel mai frecvent la tinerele fete. În estiopatogenia anorexiei nervoase se menționează factori educativi și culturali. Idealul frumuseții fizice la femeile epocii noastre îl constituie suplețea. La fetele din colectivități (cămine, internate) preocuparea de a se face admirate prin slăbire devine uneori obsesivă și îmbracă caracter de psihoză colectivă. Acestea își reduc voluntar rația alimentară zilnică de frica de a nu se îngrășa. Unele profesiuni ca cea de dansatoare, balerină, gimnaste de performanță și altele care necesită un efort fizic prelungit constituie factori favorizanți. Uneori conflicte familiare sau psihosexuale și stări depresive declanșează sau amplifică o anorexie. Într-un studiu efectuat în 1986 pe un lot mare cuprinzînd amenoreile secundare, Reindollar constată o creștere a amenoreii prin restricții alimentare ferme, autoimpuse de teama de a nu se îngrășa și aceste amenorei sînt diferite de cele cu hiperPRL. Amenoreea este prezentă de la început și precedă, de cele mai multe ori, instalarea slăbirii excesive, atestînd că la baza sindromului ar putea fi un stres cronic și o tulburare de adaptare.

Debutul bolii este obișnuit progresiv, cu reducerea rației alimentare pînă la dezgust și anorexie completă. Alteori, perioadele de post alternează cu scurte perioade de bulimie, urmate de vărsături provocate voluntar. Bolnavele sînt în general la început active, mobile, neliniștite. Pe măsură ce subnutriția avansează apar tulburări cardiocirculatorii manifestate prin hipotensiune, bradicardie, tulburări de ritm, hipotermie, tegument uscat cu lanugo, reflexe diminuate. Tulburările digestive cuprind abolirea apetitului, balonare, vărsături. Examenele de laborator arată hipoglicemie, hipopotasemie, azotemie, acidoză și hipercalcemie prin mobilizarea calciului din oase, urmată de osteoporoză și fracturi favorizate și de avitaminoza D și scăderea E_2. Uneori apare o calculoză renală.

Tabloul hormonal cuprinde o creștere în LCR a β-endorfinelor, creșterea serotoninei și a metabolitului principal al acesteia, acidul 5-hidroxiindolacetic și o scădere a norepinefrinei și a metabolitului acesteia 3-metoxi-4 hidroxifenil glicol. Creșterea β-endorfinelor duce la scăderea pulsațiilor de LRH și consecutiv și a celor de LH și de FSH cu dispariția, di-

minuarea sau prezența numai a pulsațiilor nocturne de LH de tip pubertar. Răspunsul la LRH este însă normal, creșterea interesînd mai ales FSH. Cortizolul plasmatic este însă crescut cu reducerea variațiilor zi/noapte sau inversarea lor. La o proporție importantă de bolnave și nivelurile plasmatice de GH sînt crescute. Un test de stres la insulină provoacă o hipoglicemie exagerată și un răspuns paradoxal de GH. Hormonii tiroidieni : T_3 este scăzut și T_4 normal. Estrogenii sînt scăzuți, în formele severe se poate instala lîngă amenoree și o involuție genito-mamară. Părul pubian este normal, ca și valorile de androgeni de proveniență suprarenală (stimulați de CRH-ACTH, care sînt normali sau crescuți).

Dacă tulburările metabolice severe nu sînt prompt și corect tratate, pot să ducă la moarte și anorexia nervoasă constituie o cauză frecventă de deces la tinere cu psihoze (5—15%) ; stările depresive concomitente explică incidența mare a sinuciderilor.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu boala Addison fără pigmentație — dar la aceasta cortizolemia este scăzută — și cu insuficiența panhipofizară Simmonds. De asemenea cu toate bolile generale și de sistem care se însoțesc de o emaciere progresivă și de anorexie, dat fiind faptul că scăderea raportului greutate/înălțime induce amenoree prin instalarea unui tip prepubertar de secreție cu GnRH.

Tratamentul în formele ușoare cuprinde psihoterapia necesară readaptării bolnavei și combaterii refuzului alimentar. Formele severe se internează și se tratează în servicii de terapie intensivă. Se corectează tulburările metabolice prin perfuzii de glucoză și aminoacizi, electroliți și vitamine. Pentru stimularea apetitului se poate administra ciproheptadina, un antagonist al serotoninei. Amenoreea se poate trata prin administrarea secvențială de estrogeni și progestative (etinilestradiol 30 μg/zi 21 zile, MPA 10 mg/zi în ultimele 7 zile). Uneori dau rezultate perfuziile cu naloxan.

2.4.4. PSIHOZELE MAJORE

Modificările hormonale în psihozele majore (schizofrenia, psihoze maniaco-depresive) apar ca fenomene suprapuse fără relații cu patogeneza sindroamelor psihice. În schizofrenie s-a constatat o activitate crescută a sistemelor dopaminergice care nu interesează însă și sistemul hipotalamic tubero-infundibular (M. Coculescu). În unele forme de schizofrenie au fost observate deficite ale peptidelor opioide endogene și ale altor neuropeptide. În fazele acute ale schizofreniei creșterea de catecolamine și de cortizol se însoțește de o diminuare a concentrațiilor sangvine de LH și de FSH, ca și de scăderea pulsațiilor acestora. Testul la LRH este variabil, adesea răspunsul constă în diminuarea secreției de bază și amplitudinilor pulsațiilor. În episoadele acute poate să apară o amenoree tranzitorie, care se remite spontan. În general însă schizofrenia nu dă tulburări constante de ciclu, ovulațiile și sarcinile fiind frecvente la aceste bolnave. În sindroamele maniaco-depresive sînt deficitare sistemele norepinefrinei și serotoninei. Cu excepția episoadelor acute și valorile de FSH și LH și testul la LRH sînt normale.

Scanned with OKEN Scanner

2.5. INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ

Secreția insuficientă de hormoni adenohipofizari prin leziuni primare ale adenohipofizei, leziuni ale hipotalamusului cu scăderea secreției neuropeptidelor sau mixte, hipotalamo-hipofizare cu manifestări clinice și metabolice ale insuficienței glandelor hipofizodependente (ovare, tiroidă, CSR) determină tablouri variate, încadrate în grupul insuficiențelor hipofizare. Insuficiența hipofizară poate să fie globală (panhipopituitarism), parțială sau predominantă pe o anumită glandă țintă periferică. Cînd insuficiența hipofizară survine la copil tabloul predominant este de nanism hipofizar ; la adult, tablourile clinice sînt foarte variate, cu manifestări uneori severe, alteori fruste sau inaparente, care se pot identifica numai prin teste variate de laborator sau cu manifestări clinice numai în condiții de stres. Clasificarea etiologică a insuficiențelor hipofizare cuprinde :

- Necroza ischemică a hipofizei postpartum, mai rar după un avort (sindrom Sheehan).
- Tumori hipofizare nesecretante sau secretante, cu infarcte spontane sau după iradiere.
- Hipofizectomia sau radioterapia tumorilor primare sau pentru tratamentul unor cancere endocrinodependente (mamar, ovarian).
- Traumatisme craniocerebrale cu lezarea hipofizei sau a tijei.
- Autoimună, asociată obișnuit și cu alte boli autoimune.
- Infecții care interesează regiunea hipotalamo-hipofizară sau sechelele acestora.
- Boli infiltrative : granuloase, histiocitoză X, sarcoidoză, sindrom Hand-Schuller-Christian.
- Sindromul de șa turcească goală.

Din insuficiențele hipofizare cel mai frecvent se întîlnește în practica ginecologică sindromul Sheehan.

2.5.1. INSUFICIENTA HIPOFIZARĂ POSTPARTUM (SINDROMUL SHEEHAN)

Apare prin necroza hipofizei consecutivă hemoragiilor mari obstetricale, intra- și postpartum și în urma avorturilor complicate cu șocuri hemoragice sau septice.

Leziunea hipofizară este favorizată de hipertrofia adaptativă funcțională indusă de sarcină prin stimulare estrogenică, mai ales a celulelor care secretă prolactina. Staza determinată de șocul hipovolemic sau infecțios induce hipoxie locală, care dacă este prelungită poate să dea ea însăși leziuni. Obișnuit însă apar tromboze locale prin coagulopatie diseminată intravasculară în apoplexia uteroplacentară, sindromul de făt mort și reținut, embolia amniotică și mai ales în avorturile septice. Uneori sînt interesate și vasele din eminența mediană a hipotalamusului și dacă bolnava supraviețuiește, se instalează o insuficiență hipotalamo-hipofizară, care cuprinde și un diabet insipid. Prin lipsa hormonilor hipotalamici, posibilitățile de refacere funcțională din insulele de celule adenohipofi-

Scanned with OKEN Scanner

zare — care sînt stimulate în mod normal de aceştia — sînt nule sau mult reduse şi se instalează un tablou complex de insuficienţă hipotalamo-hipofizară.

În raport cu amploarea leziunilor manifestările clinice sînt variate, de la tabloul de insuficienţă globală hipotalamo-hipofizară tip caşexie Simmonds, pînă la forme fruste şi forme cu interesare globală hipofizară sau parţială (gonadotropă, corticotropă, tireotropă).

Tablouri clinice. După accidentul hemoragic sau hemoragic şi infecţios, se observă că recuperarea obişnuit rapidă care are loc după tratamentul şocului hipovolemic este întîrziată. Bolnava este astenică, apatică, acuză oboseală şi scăderea forţei musculare, uneori nu se ridică din pat. Deficitele hormonilor hipofizari apar într-o anumită ordine cronologică. Se observă la început deficitul de prolactină fie printr-o agalactie totală, fie prin hipogalactie progresivă. Insuficienţa Gh se manifestă mai ales în metabolismul glucidic. Apar crize de hipoglicemie, mai ales dacă există concomitent şi un deficit de ACTH şi cortizol. Scad masa musculară şi capacitatea de efort (scad şi acizii graşi plasmatici). Deficienţa de hormoni gonadotropi se evidenţiază mai tîrziu, printr-o amenoree postpartum la o lăuză cu agalactie sau hipogalactie. În lunile următoare, prin scăderea hormonilor steroizi se instalează o atrofie genito-mamară progresivă. Are loc o depigmentare a organelor genitale şi glandelor mamare (mai ales dacă este asociată o insuficienţă de β-lipotropină).

Atrofia vaginului determină dispareunie şi examenul citovaginal hormonal arată frotiuri de carenţă estrogenică de tip atrofic. Scăderea hormonilor androgeni ovarieni şi suprarenali reduce progresiv pilozitatea pubiană şi axilară. Tegumentul apare palid şi ridat. Masa adipoasă scade progresiv cînd sînt lezaţi şi centrii hipotalamici, constituind un tablou de caşexie Simmonds. Alteori, în raport cu aria hipotalamică interesată poate să apară şi o îngrăşare nu prea accentuată. Insuficienţa tiroidiană hipogonadotropă se instalează lent, în cîţiva ani şi este de tip mixedem secundar. Tegumentul este aspru, uscat şi rece, ridat. Bolnavele acuză constant o senzaţie de frig şi se adaptează greu la condiţii joase de temperatură din cauza metabolismului scăzut. Tulburările digestive cuprind scăderea apetitului, constipaţie, hipotonie biliară. Modificările psihice constau în somnolenţă, memorie scăzută, bradipsihism. Insuficienţa suprarenală este tot progresivă şi cuprinde hipotensiune, stări de colaps, crize pseudoaddisoniene. Diabetul insipid, mărturie a lezării hipotalamice se instalează lent şi uneori este reversibil.

Diagnosticul se stabileşte pe baza datelor comemorative şi pe examenul general. Amenoreea postpartum trebuie diferenţiată de un sindrom Asherman, în care estrogenii şi gonadotropinele sînt normale şi HSC este edificatoare. Rareori sindroamele se asociază : chiuretaj uterin în lăuzie sau după avort cu şoc hipovolemic.

Examenele de laborator pun constant în evidenţă hipoglicemie şi deficitul hormonal al glandelor endocrine interesate. Se găsesc valori scăzute de E_2 plasmatic (absent sau sub 10—30 ng/ml) şi estrogeni urinari (sub 10 μg/24 ore) şi valori de FSH şi de LH absente sau scăzute. În formele uşoare testul la LRH este diminuat sau absent. Cortizolul plasmatic (aldosteronul mai puţin) este scăzut, dispare vîrful matinal,

Scanned with OKEN Scanner

răspunsul la ACTH este însă păstrat. Valorile de 17 CS și 17-OH-CS sînt scăzute în urină. Deficitul tiroidian se identifică prin scăderea T_3 și T_4 plasmatice. Scad și proteinele plasmatice transportoare (CBG, TBG, SHGB). Androgenii plasmatici sînt de asemenea scăzuți. Testele la LHR, TRH, GH sînt scăzute și nu se recomandă explorarea prin megatest, care poate să dea o necroză totală a hipofizei. De asemenea, nu se recomandă testul hipoglicemic la stres. Tratamentul preventiv al sindromului Sheehan cuprinde ansamblul măsurilor de supraveghere a gravidelor cu risc de hemoragie sau/și infecție, evacuarea conținutului uterin în sindromul de făt mort, tratamentul bolilor vasculo-renale din sarcină, care se pot complica cu o apoplexie utero-placentară, măsuri de prevenire a avortului provocat și mai ales asistența corectă la naștere în servicii de specialitate și tratamentul hipovolemiilor prin hemoragii. Heparina administrată preventiv împiedică coagulopatia diseminată intravasculară. Tratamentul prompt și energic al hemoragiilor la naștere înainte de a se instala șocul hipovolemic, precum și al celui infecțios atunci cînd este prezent, are valoare preventivă în sindromul Sheehan. Tratamentul cronic al sindromului Sheehan constituit se face, cu unele excepții, cu hormoni ai glandelor endocrine periferice deficitare. Insuficiența corticosuprarenală se corectează cu cortizol 25 mg/zi, prednison 5 mg/zi sau superprednol 0,5 mg/zi. Deficitul de mineralocorticoizi, cînd este prezent, cu mincortid 10 mg/zi. Cînd bolnava este supusă unui stres, de exemplu o operație, se administrează cortizol intravenos în doze mari. Insuficiența tiroidiană se tratează cu tiroxină 25—100 μg/zi. Insuficiența ovariană se corectează printr-un tratament estro-progesteronic asociat secvențial, care are scopul menținerii troficității genito-mamare, tonusului psihic și împiedicarea apariției aterosclerozei și osteoporozei ; se vor evita progestativele cu efecte androgene (vezi CO). Se poate obține ovulația și sarcina la femei cu sindrom Sheehan care doresc un copil, prin administrarea secvențială de HMG și HCG, cu condiția ca tulburările celorlalte glande endocrine să nu fie prea intense și cu urmărirea în continuare după instalarea sarcinii a gravidei într-un serviciu de specialitate.

Nerespectarea tratamentului sau neajustarea acestuia în condiții de stres sau după o eventuală agravare poate să provoace o decompensare mai ales suprarenală cu un tablou de criză addisoniană sau un tablou de insuficiență policrină periferică, care poate să ducă la coma hipopituitară. Clinic se instalează vărsături, inapetență, adinamie, hipotensiune, deshidratare, obnubilare, comă. Tratamentul se aplică într-un serviciu de ATI și cuprinde perfuzii cu glucoză și soluții cloruro-sodate sau Ringer, cortizol în doze mari intravenos (400—1 000 mg/zi), triiodtironină i.v., antibiotice cînd coma a fost declanșată de un proces infecțios și corectarea echilibrului ionic.

2.6. AMENOREEA HIPOTALAMO-HIPOFIZARĂ

Hipotalamusul și hipofiza sînt implicate direct prin tulburări funcționale (insuficiență, disfuncție) sau prin leziuni organice în peste 60% din amenoreile secundare ale femeii adulte și fac parte substanțial și din factorii cauzali ai amenoreii primare. Amenoreea se asociază de cele mai

Scanned with OKEN Scanner

AMENOREI

Cauza	Primară		Secundară	
	Număr cazuri	%	Număr cazuri	%
- Insuficiență ovariană	109	43%	31	12%
a) cromozomal competente	40	16%	27	10%
b) cromozomal incompetente	69	27%	4	2%
- Hipotalamo-hipofizare	77	35%	207	79%
- Leziuni de tract	46	14%	18	7%
- Alte	20	8%	6	2%
TOTAL	252	100%	262	100%

Fig. 22.

multe ori cu anovulația și sterilitatea, iar tratamentul amenoreii se confundă de cele mai multe ori cu al sterilității asociate. Pe fig. 22 (reprodusă din lucrările lui Reindollar și colab. din 1981 și 1986 pe un studiu cuprinzînd 514 amenorei (252 primare, 262 secundare) se constată frecvența ridicată a amenoreilor de cauză hipotalamo-hipofizară.

Mecanismul comun de producere a amenoreii constă în dereglarea secreției pulsatile de GnRH. Așa cum s-a mai arătat, pulsațiile normale sînt mai frecvente în faza proliferativă și coincid cu cele de LH și FSH, se succed la o oră și au o amplitudine mare. În faza luteală scade frecvența și amplitudinea pulsațiilor. Generatorul de pulsații de LRH se află sub controlul unui feedback al steroizilor ovarieni (mai ales estrogenic), al catecolaminelor (NA și DA excitatori, serotonina și melanotonina inhibitor) și este dependent și de un retrocontrol al hipofizei prin PRL, care inhibă dopamina hipotalamică. Secreția de LRH poate să lipsească, cum se întîmplă în unele leziuni distructive ale hipotalamusului. Pulsațiile pot lipsi prin lipsa maturării hipotalamusului ca în unele amenorei primare, pot fi de tip prepubertal, ca în întîrzierile de dezvoltare pubertară, pot fi reduse sau chiar suprimate în amenoreea de stres și anorexia nervoasă printr-un mecanism care implică creșterea endorfinelor și a serotoninei, scăderea tonusului dopaminic și creșterea PRL plasmatice. HiperPRL acționează prin scăderea tonusului dopaminergic și poate și printr-un feedback direct pe hipotalamus. În unele forme de SOP, deși leziunea se află în ovare, se observă valori crescute de androgeni, E_2 și LH. Pulsațiile de LH sînt ample și frecvente. Tulburarea secreției de GnRH în SOP ar putea fi mediată : (1) printr-un mecanism care cuprinde creșterea activității NA, scăderea DA și creșterea PRL ; (2) tulburări ale secreția β-endorfinelor ; (3) o sensibilitate anormală a celulelor secretorii de LH pentru LRH ; sau (4) un tip particular de LH bioactiv.

Dereglarea variată a pulsațiilor de LRH, oglindită prin absența, scăderea sau inversarea amplitudinii pulsațiilor de FSH și de LH duce la o scădere a sintezei hormonilor sexuali ovarieni (cu excepția SOP) și, consecutiv, se instalează o oligomenoree sau amenoree cu insuficiență sau absență de corp galben și sterilitate.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul unei amenorei de cauză hipotalamică sau hipofizară necesită o anumită metodologie de investigație. R. Nakano și colab. au preconizat în 1977 o schemă de investigații succesive pentru stabilirea diagnosticului etiologic al unei amenorei, care folosește mai multe teste succesive (fig. 23).

Dacă se administrează la o femeie cu amenoree (după excluderea unei sarcini) o doză de 50—100 mg de progesteron i.m. și apare o hemoragie de privațiune hormonală în 4—7 zile (maximum 2 săptămîni), se poate trage concluzia că endometrul este funcțional și impregnat estrogenic; axa hipotalamo-hipofizo-ovariană este relativ intactă, hipofiza anterioară secretă FSH și LH și tulburarea trebuie să fie de tip disfuncțional hipotalamic. Dacă amenoreea persistă după testul cu progesteron, nu există o impregnare estrogenică a endometrului. Se aplică un tratament secvențial cu estrogeni (de exemplu etinil-estradiol 0,050 mg/zi sau β-estradiol 1 mg/zi timp de 21 de zile); dacă amenoreea persistă, atunci cauza este uterină. Dacă apare o sîngerare uterină la 2—7 zile de la întreruperea terapiei estrogenice, atunci cauza este ovariană, hipofizară sau hipotalamică. Se aplică un test de încărcare cu gonadotropine HMG 150 UI și HCG 3 000 UI; dacă estrogenii plasmatici sau urinari cresc, se modifică mucusul cervical și eventual apare și o hemoragie menstruală, ovarul este funcțional, cauza este hipotalamică sau hipofizară. Dacă nu apare un răspuns, cauza este insuficiența ovariană. Dacă a apărut un răspuns, autorii aplică un nou test cu LRH; cînd răspunsul este pozitiv cauza este hipotalamică, iar cînd este negativ, hipofizară. Schema are valoare pentru primele două teste, testul cu gonadotropine la dozele propuse este incert, iar administrarea de LRH nu diferențiază decît în leziuni întinse ale hipofizei sau ale hipotalamusului cauza reală a amenoreii.

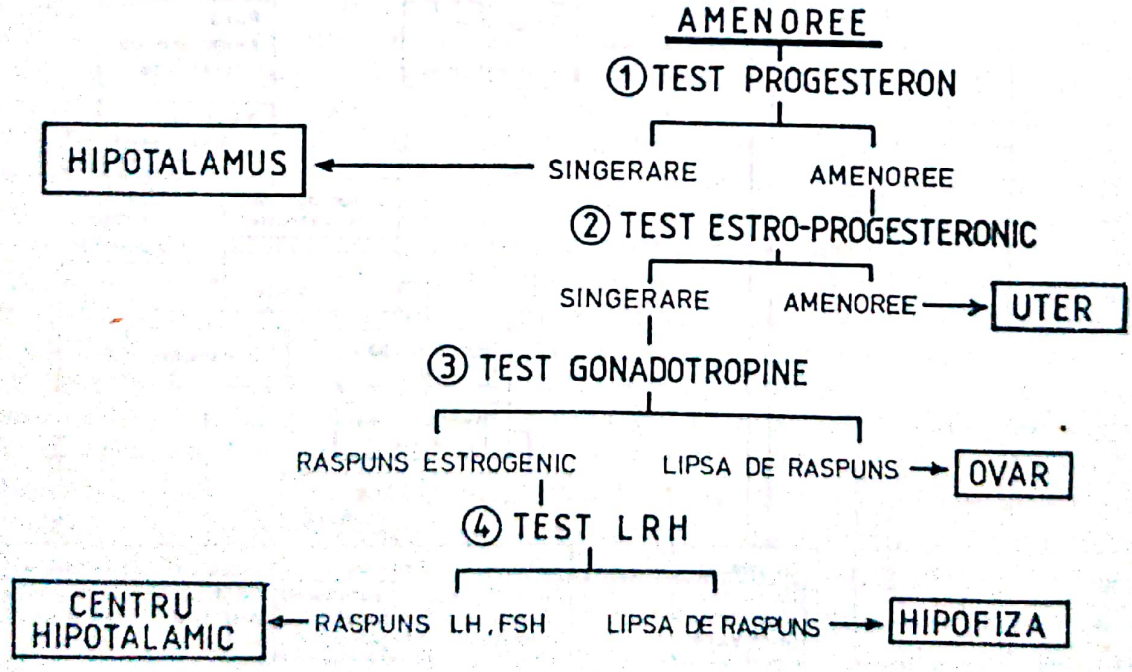


Fig. 23. Schema de investigație a unei amenorei (Nakano, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Un grup de experți OMS au elaborat în 1976 un algoritm pentru investigarea unei amenorei și au clasificat în șapte grupe cauzele amenoreilor și sterilității (fig. 24).

Deoarece s-a constatat că hiperPRL manifeste sau oculte participă în 40% din cauzele sterilității și într-o proporție importantă și în amenorei, investigația unei amenorei se începe cu dozarea prolactinei plasmatice. Dacă prolactina este normală, se aplică un test de progesteron. Dacă apare o menstră, dacă valorile estrogenilor urinari se cifrează la peste 10 µg/24 de ore sau cele plasmatice peste 30 pg/ml, amenoreea este determinată de disfuncția hipotalamo-hipofizară cu mecanism de feedback estrogenic intact și este încadrată în grupa a II-a. Dacă amenoreea persistă și estrogenii urinari sînt sub 10 µg/ml sau cei plasmatici sub 30 ng/ml se aplică un test la estrogeni sau amestec secvențial estroprogestativ. Dacă nu apare sîngerarea, amenoreea este de cauză uterină sau tract genital inferior obstructiv (grupa a IV-a). Dacă apare o sîngerare, se determină valorile de FSH. Dacă acestea sînt crescute, cauza este o insuficiență ovariană primară și se încadrează în grupa

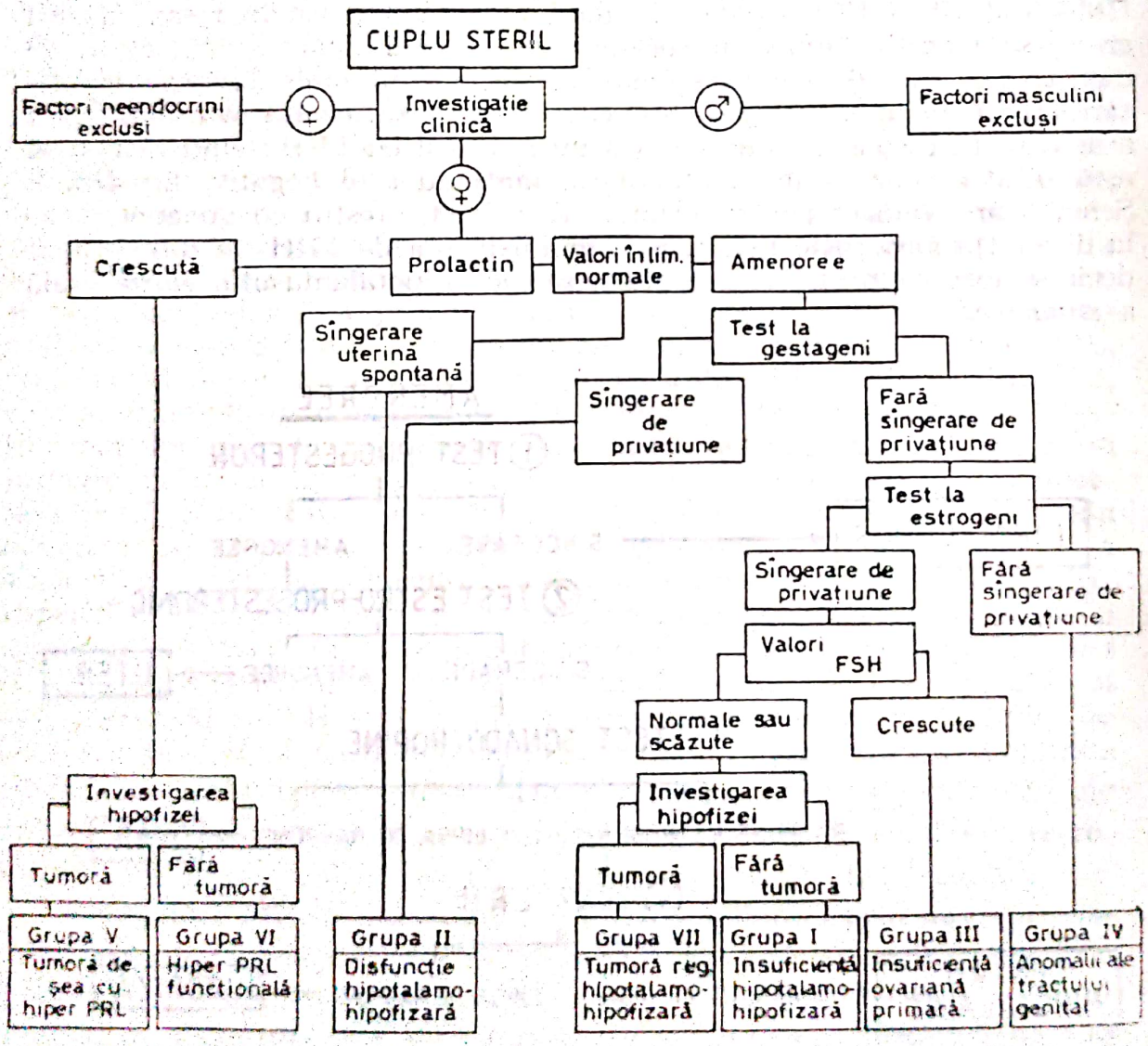


Fig. 24. Schema algoritmică OMS de clasificare a sterilității feminine.

Scanned with OKEN Scanner

a III-a. Dacă valorile FSH sînt normale sau scăzute și E_2 plasmatic sau urinar scăzut, se fac investigații pentru identificarea unei tumori hipotalamo-hipofizare și dacă tumoarea este confirmată, amenoreea este încadrată în grupa a VII-a. Dacă nu se descoperă o tumoare, cauza este o insuficiență hipotalamo-hipofizară și se încadrează în grupa I.

Au fost imaginate mai multe teste cu LRH sau asociate pentru diferențierea unor amenorei de cauză diencefalică de cele de cauză hipofizară sau asociate și, de asemenea, pentru identificarea tumorilor hipofizare cu secreții mixte (PRL și GH, PRL și LH, PRL și ACTH, PRL și TSH etc.) și a insuficienței hipofizare parțiale sau pe grupe de tropi.

Testul la LRH a fost folosit pe cale intravenoasă, subcutanată, intramusculară și intranazală în doze variabile, cea standard fiind de 100 μg i.v. Răspunsul constă într-o creștere abruptă a valorilor de LH și mai puțin de FSH, care ating un maximum la 30 de minute și scad la nivelurile de bază la 180 de minute. Răspunsul nu crește la doze mai mari de 250 μg și este variabil la femei normale după faza ciclului menstrual; este mic în faza postmenstruală, crește apoi progresiv, atingînd valorile maxime preovulator și este mai scăzut în faza luteală. Răspunsul este dependent de concentrațiile steroizilor sexuali; estrogenii administrați în faza foliculară incipientă cresc răspunsul la LRH pînă la valorile de fază preovulatorie (Shaw, 1976) prin creșterea receptorilor hipofizari de GnRH (Menon M., 1985). Au fost observate răspunsurile exagerate în insuficiența ovariană primară (disgenezie ovariană, menopauză prematură) și o creștere proporțional mai mare de LH decît de FSH în SOP. În anorexia nervoasă răspunsul este teșit și se ameliorează după creșterea greutății. Tulburările funcției hipotalamice prin boli organice, droguri și ale mecanismului de feedback au fost obiectul mai multor cercetări. În concepția celor două rezervoare hipofizare — de depozit și de eliberare — s-a încercat prin modificarea testului de LRH și anume o perfuzie de 2 μg/minut, timp de 4 ore urmată de pulsuri de 10 μg la 2 ore interval, identificarea defectului de sinteză în unele afecțiuni ale hipofizei (Sheehan, tumori), în ideea că rata de sinteză este scăzută după golirea rezervorului inițial prin perfuzie (Hoff 1977, Yen 1979). M. Soules și colab. (1979) au efectuate teste de LRH cu un bolus de 100 μg la diverse tipuri de amenorei cuprinzînd : întîrziere constituțională, SOP, amenoree hipotalamică cu evaluare negativă, post-pill amenoree, amenoree-galactoree cu sau fără tumoare, amenorei cu hipopituitarism parțial etc. Cu toate că au găsit diferențe semnificative de LH și FSH între diferitele grupuri de amenorei, la o evaluare computer-asistată față de valorile de bază, nu au găsit modificări specifice care să caracterizeze un anumit tip de amenoree. Au fost aplicate teste la un stres cu insulină (0,15 UI/kilocorp) care determină dublarea valorilor de GH, PRL și cortizol în amenorei de diferite etiologii. Răspunsul a fost constant scăzut la bolnave cu sindrom Sheehan și cu modificări variabile la alte tipuri de amenorei (C. Morente 1984). Au fost imaginate teste asociate (TRH și LRH) LRH și dexametazonă, bromcriptină și LRH în hiperPRL, LRH și Clomid, testul la L-dopa, L-dopa și Carbidopa, cu naloxan etc.) și un megatest pentru evaluarea gradului de insuficiență hipofizară în Sheehan și tumori cuprinzînd : TRH 0,4 mg, LRH, CRH și GH cîte 0,1 mg și insulină

Scanned with OKEN Scanner

0,15 UI/kilocorp, cu risc de necroză hipofizară. Testul la Clomid permite evaluarea unui răspuns hipotalamic atunci cînd mecanismul de feedback este intact. În general, aceste teste nu au furnizat rezultatele scontate și acum se pune accent mai mare pe explorările prin politomografie, CAT, angiografie carotidiană, pneumoencefalografie cu metrizamid și rezonanță magnetică în explorarea mediului și naturii leziunilor din hipotalamus și hipofiză.

Terapia amenoreii hipotalamo-hipofizare urmărește, acolo unde este posibil, un tratament etiologic. Tumorile pot beneficia de un tratament chirurgical, actinic sau medicamentos. Prolactinoamele se tratează cu doze mari de bromcriptină și alte ergolide (vezi tratamentul hiperPRL). Amenoreea și infertilitatea din SOP beneficiază de un tratament cu Clomid sau chirurgical (vezi tratamentul SOP). A fost introdus recent LRH în tratamentul insuficiențelor funcționale hipotalamice. În amenorei constituționale administrarea pulsată cu pompe, intranazal sau sub formă de capsule implantate lunar induce secreție de LH și FSH și menstre, care după un timp evoluează spontan. În insuficiențe hipotalamo-hipofizare administrarea pulsată provoacă apariția de menstre și chiar sarcini. În amenorei prin disfuncții hipotalamo-hipofizare cu mecanism de feedback intact la femei ce nu doresc sarcini se pot administra progestative intermitent. Cînd există o insuficiență hipotalamo-hipofizară cu valori de estrogeni scăzute se pot administra cicluri artificiale secvențiale sau combinate (vezi și terapia cu CO). În insuficiențe hipofizare ireversibile se administrează tratament substitutiv tiroidian și suprarenal și cicluri artificiale la bolnave ce nu doresc copii ; la cele care îi doresc se poate administra un tratament substitutiv inductor de ovulație cu HMG și HCG. În amenorei cu hipotiroidism și hiper PRL se administrează tiroxină ; în hiperandrogenii se administrează cyproteron sau alți antiandrogeni sau o terapie cronică cu dexametazonă, eventual asociată cu inductori de ovulație (Clomid sau HMG + HCG). Terapia cu hormoni gonadotropi este din ce în ce mai restrînsă, fiind rezervată mai ales la sterile și pentru cazuri de fertilizare *in vitro*, din cauza riscurilor sindromului de suprastimulare.

2.7. STERILITATEA HIPOTALAMO-HIPOFIZARĂ

Datorată unor leziuni ale structurilor ce participă direct la mecanismul hipotalamo-hipofizo-ovarian sau unor tulburări funcționale neuroendocrine, este cea mai frecventă formă de sterilitate la femeie. Clinic este sugerată de prezența amenoreii sau oligomenoreii și de galactoree. Cînd menstrele spontane sînt prezente, lipsa ovulației se confirmă prin CTB, examenul citovaginal și al glerei cervicale, biopsia de endometru și mai ales prin dozările de pregnandiol urinar și de progesteron plasmatic ; ultimul, dacă este determinat în mod repetat în a 2-a jumătate a ciclului, permite și identificarea unor insuficiențe de corp galben.

Elaborarea metodelor RIA de determinare a PRL plasmatice a permis identificarea unor hiperPRL la peste 20% din femeile sterile. Alte 20% femei sterile cu anovulație sau defecte funcționale ale corpului galben

Scanned with OKEN Scanner

au o hiperPRL ocultă sau inaparentă, care pot fi evidențiate de unele teste dinamice. De aceea un grup de experți OMS au elaborat în 1976 un algoritm de investigație a unei femei sterile, considerînd dozarea plasmatică a prolactinei ca un element de bază în explorarea unei sterilități după ce factorii masculini și cei feminini neendocrini au fost excluși și s-a verificat lipsa ovulației cînd menstrele sînt prezente (fig. 24).

Raționamentul diagnostic este asemănător cu cel pentru investigarea unei amenorei.

1. Cînd prolactina este crescută (peste 15 sau 20 ng/ml) este necesară investigarea hipofizei pentru diferențierea unei hiperPRL prin tumoare (gr. V OMS) de una funcțională (gr. VI OMS). Hiperprolactinemiile prin tumori cuprind micro- și macroadenoamele prolactinice, adenoamele hipofizare mixte secretante de PRL și GH sau TSH, ACTH, β-LPH etc. Un loc aparte îl ocupă sindromul de tijă (hipofiză izolată) și cel de șa goală cu hiperPRL, cu toate că tratamentele sînt în esență aceleași (cu bromcriptină). În grupul VI OMS sînt incluse hiperprolactinemiile funcționale (prin hiperplazie sau droguri) al căror număr s-a restrins prin elaborarea metodelor noi de diagnostic în microadenoamele hipofizare. Din acest lot un loc aparte îl ocupă amenoreea postpilulă contraceptivă (post-pill amenorrhea) cu sau fără galactoree. Amenoreea după CO a fost explicată prin trei mecanisme : (1) atrofia endometrului reversibilă sau ireversibilă produsă de componentul progestativ din CO, mecanism contestat de unii, admis de alții în puține cazuri și numai după folosire îndelungată și neîntreruptă ; (2) stimularea prelungită prin estrogenul din CO a celulelor prolactinice cu constituirea de hiperplazie sau tumoare și hiperPRL ; și (3) amenoree centrală datorită reducerii voluntare a rației alimentare de teama excesului ponderal. Regimul restrictiv folosit concomitent cu ingestia de CO este prelungit de unele femei și după întreruperea acestora sau este inițiat după întreruperea contracepției. Ca mecanism de producere are loc o creștere a β-endorfinelor și o scădere a dopamine hipotalamice, creșterea PRL și scăderea pulsațiilor de LRH. Diagnosticul și tratamentul hiperPRL prin tumori, hiperplazii și droguri, precum și ale sterilității prin anovulație sau defect de corp galben cu prolactină crescută sau fără — dar care răspund favorabil la bromergocriptină — sînt dezbătute în capitolul corespunzător.

2. Dacă prolactina este normală, valorile plasmatice de E_2 normale sau puțin scăzute (peste 30 ng/ml) sau estrogenii urinari peste 10 μg/ /24 ore și sînt prezente menstre spontane cu anovulație, sterilitatea este consecința unei disfuncții hipotalamo-hipofizare (gr. II OMS). Dacă femeia sterilă are o amenoree sau oligomenoree (spaniomenoree), dar după testul la progesteron apare o sîngerare de privațiune, sterilitatea este tot de tip hipotalamo-hipofizar și este inclusă de asemenea în grupul II OMS. Acest grup cuprinde o varietate de hipogonadisme hipo- sau eugonadotrope cu integritatea axului hipotalamo-hipofizar la un test cu clomifen. Sînt totuși necesare investigații pentru excluderea unor leziuni organice ale hipotalamusului și hipofizei. Deoarece unele forme de sterilitate din acest grup sînt asociate cu insuficiență tiroidiană sau hiperandrogenii ovariene sau suprarenale, sînt necesare investigații hormonale mai complexe pentru identificarea acestor forme asociate și pentru aplicarea unor

Scanned with OKEN Scanner

tratamente corecte. Acestea cuprind : (1) determinări plasmatice de E_2, P (care este constant scăzut sub 0,5 ng/ml), de FSH și de LH ; (2) de T total și T liber, DHT, DHEA, A-dioli, TeBG, 17 CS și pregnantriol urinar în prezența unui hirsutism ; (3) de cortizol matinal și 17 OH-CS în caz de morfotip cushingoid ; (4) teste de hiperglicemie provocată, insulină plasmatică și androgeni la obeze ; (5) T_3 și T_4 pentru identificarea unei tulburări tiroidiene asociate, precum și (6) efectuarea unor teste speciale de stimulare sau de supresie.

În sterilitatea din grupul II OMS unii includ și sindromul de ovare polichistice sau unele forme ale acestuia, cu un mecanism hipotalamic (pubertate precoce cu SOP, forme cu scăderea dopaminei centrale și creșterea serotoninei, unele forme asociate cu hiperPRL ocultă, forme cu LH crescut, FSH normal sau scăzut, raport LH/FSH crescut, anomalii în sinteza de LH bioactiv hipofizar etc.), cu toate că leziunea primară este în ovare.

Amenoreea prin disfuncție hipotalamo-hipofizară are ca numitor comun dereglarea mecanismului pulsatil de LRH. Acesta cuprinde scăderea amplitudinii și frecvenței pulsațiilor spontane de LH la determinări în faza foliculară incipientă sau după stimulare cu LRH, inversarea raportului LH/FSH ca în tipul prepubertar, sau creșterea raportului LH/FSH ca în SOP. În acest grup sînt cuprinse : (1) unele amenorei sau oligomenorei constituționale care răspund la stimularea cu LRH sau la un test cu clomifen ; (2) amenorei de stres ; (3) pierdere excesivă în greutate și unele forme mai ușoare de anorexie nervoasă și (4) unele forme de hipotiroidism sau de hiperandrogenie. Mecanismele patogenice sînt explicate la capitolele corespunzătoare. Tratamentul sterilității prin disfuncție hipotalamo-hipofizară de tip II OMS urmărește restabilirea pulsațiilor de LH și a mecanismului de feedback pozitiv estrogenic preovulator.

Clomifenul (Clomid, Serophene, Dineric, Clostylbegyt) care are efecte estrogenice și antiestrogenice se administrează în doze de 100—150 mg/zi între zilele 5—9 ale unui ciclu spontan sau indus cu progesteron la amenoreice. Se urmărește eficacitatea tratamentului prin determinări repetate plasmatice de E_2. Cînd valorile de E_2 au ajuns la 450—1 200 pg/ml plasmă și foliculii, la un examen ecografic, pînă la dimensiuni de 18—20 mm, se administrează (cam în ziua a 16-a) 10 000 UI de HCG. Administrarea CG este obligatorie, deoarece prin efectele antiestrogenice, clomifenul se fixează pe receptorii de estrogeni endometriali și poate și pe cei ovarieni și reduce șansele de nidație prin insuficiență de corp galben sau modificări ale endometrului nefavorabile nidației. Creșterile de E_2 peste 2 000 pg/ml sau apariția unor foliculi chistici de dimensiuni mari (peste 3—5 cm diametru) pe ovare, contraindică terapia cu HCG din cauza riscului de suprastimulare (vezi și SOP). În formele cu hiperandrogenie, tratamentul cu clomifen poate fi precedat de un tratament supresiv cu dexametazonă și în formele cu hiperPRL ocultă se poate asocia bromcriptina.

Tratamentul patogenic cel mai rațional însă în disfuncția hipotalamo-hipofizară (cu excepția cazurilor de SOP) este cel cu GnRH (Factrel)

Scanned with OKEN Scanner

administrat subcutanat, dar și mai bine intravenos, sub formă de pulsații la o oră sau mai puțin cu o autoseringă portativă sau seringă Zyklomat în doze de 5—20 μg de pulsație ; se urmărește răspunsul de FSH și de LH, creșterea E_2 plasmatic și modificările mucusului cervical, precum și creșterea foliculilor cu un ecograf real-time de mare rezoluție (Leyendecker, 1980 ; Valk, 1981 ; Loucoupulos, 1986 etc.). Cînd s-a atins maturizarea foliculilor și valorile plasmatice de E_2 sînt maxime se administrează după 24—48 de ore HCG în doze de 10 000 UI. Administrarea în continuare numai de LRH (T. Valk, 1981) adesea nu induce un corp galben cu activitate normală și pe de altă parte injectarea pulsată cu seringa portabilă încă 8—10 zile provoacă disconfort bolnavei. Deși această metodă este fiziologică deoarece păstrează operațional mecanismul de feedback și ar reduce incidența fenomenelor de suprastimulare cu sarcini multiple și avorturi, mai multe studii (Liu, 1983 ; Filicori, 1986) au observat totuși o incidență mare a sarcinilor gemelare și a tripleților.

Tratamentul cu HMG și HCG și-a pierdut din popularitate în acest grup de sterilități și se aplică numai cînd celelalte metode au eșuat sau cînd există factori asociați de tract (de exemplu obstrucție tubară proximală sau stări după salpingectomii bilaterale) în vederea unei fertilizări *in vitro*. Schemele de aplicare sînt dezvoltate în altă parte.

3. Dacă femeia este sterilă și amenoreică cu prolactină normală și testul la progesteron negativ (fără sîngerare de privațiune) se aplică un test la estrogeni sau estrogeni și progesteron administrați secvențial (de exemplu etinil estradiol 0,05 mg/zi 21 zile și MPA 10 mg/zi în ultimele 7 zile). Dacă nu apare nici după acest test o hemoragie de privațiune, cauza este inclusă în sindroame de tract genital congenitale sau dobîndite (agenezie uterină, sineche uterină etc.) și se încadrează în grupa a IV-a OMS. Diagnosticul și tratamentul acestora sînt dezbătute la patologia de organ (vol. II).

4. Dacă apare o hemoragie după testul la estrogeni, se determină valorile FSH. Cînd valorile FSH sînt crescute, sterilitatea este generată de o insuficiență ovariană (grupa a III-a OMS) și diagnosticul și tratamentul acestor forme este dezbătut la sindromul de hipogonadism hipergonadotrop.

5. Dacă valorile de FSH sînt normale sau scăzute se explorează hipofiza și hipotalamusul. Dacă se identifică tumori sau alte leziuni ale hipotalamusului sau/și hipofizei, sterilitatea este inclusă în grupa a VII-a OMS și tratamentul este etiologic pe cît posibil și, dacă afecțiunea nu contraindică o sarcină, se poate încerca un tratament de stimulare a ovulației cu HMG (sau HPG) urmat de HCG.

6. Dacă nu se depistează tumori sau alte leziuni hipofizare, sterilitatea este prin insuficiență hipotalamo-hipofizară severă și este inclusă în grupa 1 OMS. Această ultimă formă are estrogenii scăzuți sub 10 μg în urina din 24 de ore și mecanism de feedback hipotalamic estrogenic neoperațional. Aceste sterilități pot beneficia numai rareori de un tratament pulsatil cu GnRH prelungit. Tratamentul cel mai eficace constă în stimularea ovariană cu HMG (Pergonal, Humegon) timp de 10 zile sau mai mult, pînă la dezvoltarea și maturația foliculilor stabilită prin determinările de E_2 plasmatice și examenul ecografic al foliculilor, după care

Scanned with OKEN Scanner

se administrează la 24—48 de ore HCG 10 000 UI, care mai pot fi completate cu încă 3 000—5 000 UI după 3—4 zile.

Metodele noi de investigații și de tratament în sterilitatea de cauză hipotalamo-hipofizară au stîrnit o adevărată revoluție în diagnosticul și terapia unor sterilități pînă nu demult considerate definitive.

BIBLIOGRAFIE

AONO T., MINAGAWA J., KINUGASA T., MIYAKE A., KURAKI K. — The diagnostic significance of LH-RH test in patient with amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 1974, 119 : 740.

ARCHER B. D., HARGER H. J., MOORE E. E., HOUGH J. L. — Validity of hypotalamic — pituitary testing in hyperprolactinemia : Prolactin responses to insulin hypoglicemia and arginine. Am. J. Obstet. Gynecol., 1981, 141 : 556.

BACHMANN C. G., KEMMANN E. — Prevalence of oligomenorrhea and amenoorhea in a college population. Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, 144 : 98.

BĂDĂRĂU L., NEGURĂ A., MIHĂILESCU A. — Probleme de ginecologie funcțională. Ed. Acad. Rom. 1985, pg. 215—219.

BOARD A. J., FIERRE J. R., WASSERMAN J. A., BHATNAGAR S. A. — Effect of α and β adrenergic blocking agents on serum prolactin levels in women with hyperprolactinemia and galactorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, 127 : 285.

COCULESCU M. — Neuroendocrinologia clinică. Ed. Științ. și Enciclop. Buc., 1986 : 327—401.

COOK L. C., SVHROEDER A. J., YUSSMAN A. M., SANFILIPPO S. J. — Induction of luteal phase defect with clomiphene citrate. A.M.J. Obstet. Gynecol., 1984, 149 : 613.

COULAM B. C., ANNERGERS F. J., KRANZ S. J. — The association beetwen pituitary adenomas and chronic anovulation syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, 143 : 319.

DALY C. D., MASLAR A. I., ROSEMBERG M. S., TOHAN N., RIDDICK H. D. — Prolactin production by luteal phase defect endometrium. Am. J. Obstet. Gynecol. 140 : 587, 1981.

ESPERSEN T., THOMSON A. C. — Controlled study of bromocriptine and placebo for induction of ovulation in normoprolactinemic secondary amenorrhea. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 63 : 715, 1984.

EVRARD R. J., BUXTON H. B. Jr., ERICKSON D. — Amenorrhea following oral contraceptions. Am. J. Obstet. Gynecol. 124 : 88, 1986.

FILICORI M., MICHELACCI L., FERRARI P., CAMPANIELLO E., PARESCHI A., FLAMIGNI C. — Triplet pregnancy after lowdose pulsatile gonadotropin-releasing hormone in polycystic ovarian disease. Am. J. Obstet. Gynecol., 155 : 786, 1986.

GEMZELL C. — Induction of ovulation with Human Gonadotropins, J. Repr. Med., vol. 18, nr. 3, 155, 1977.

GUILOFF E., SALVATIERRA M. A., ORTIZ E. M., CROXATTO B. H. — Endocrine response and ovum transport in women treated with D-Try^{6}-LH-RH in the postovulatory period. Am. J. Obstet. Gynecol., 142 : 148, 1982.

HALE W. R., KOSASA TH., KRIEGER J., PEPPER S. — An Marathon. The immediate effect on female runners LH, FSH, prolactin, testosteron and cortisol levels. Am. J. Obstet. Gynecol., 146, 550, 1983.

HEINEMAN M. J., BOUCHAERT P. X. J. M., SCHELLEKENS A. L. — A quadruplet pregnancy following ovulation induction with pulsatile LH-RH, Fertil. Steril., 42 : 300-2, 1984.

IAN P., AUGESTAD L. B., MOLNE K., AAKYAAG A. — Menstrual dysfunction in Norwegian athletes. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 63 : 693, 1984.

JONES S. G., WENTZ C. A., ROSENWACZ Z., SCHOFLMAKER J. — Dynamic testing of hipothalamic-pituitary function in abnormalities of ovulation. Am. J. Obstet. Gynecol., 129 : 760, 1977.

KREDENTSER V. J., HOSKINS F. C., SCOTT Z. T. — Hyperprolactinemia — A significant factor in female infertility. Am. J. Obstet. Gynecol., 139 : 264, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

3. HIPERPROLACTINEMIILE

Înainte de izolarea prolactinei, definirea ei biochimică și mai ales înainte de elaborarea metodelor RIA de determinare plasmatică a acesteia, se cunoșteau trei sindroame majore caracterizate prin amenoree și galactoree, definirea și recunoașterea acestora constituind pentru ginecologi o manifestare de orgoliu a erudiției profesionale. Aceste trei sindroame erau : 1) Chiari-Frommel, definit ca o amenoree-galactoree apărută postpartum ; 2) Ahumada-Argonz-del Castillo, amenoree-galactoree fără relație cu parturiția și 3) Forbes-Albright, amenoree-galactoree ce apare la femei cu tumori hipofizare neacromegalice.

Se admite în prezent că hipensecreția de prolactină constituie cea mai frecventă tulburare endocrină la femeia adultă și cea mai frecventă boală hipofizară. Progresele în investigarea radiologică a hipofizei (politomografia hipocicloidală, tomografia computer-asistată, angiografia carotidiană și pneumoencefalografia) au permis identificarea microadenoamelor hipofizare prolactinice inaccesibile radiografiilor craniene clasice. Izolarea 2 bromo- α-ergocriptinei, un agonist al dopaminei, a permis introducerea unui mijloc de tratament eficace în hiperPRL și accesul transsfenoidal al tumorilor hipofizare, un procedeu chirurgical eficace de tratament.

Așa cum s-a mai arătat, PRL este eliberată sub formă de unde care se succedă la 30—60 de minute ; creșterea hormonului declanșează printr-un mecanism de feedback negativ eliberarea de dopamină hipotalamică. Timpul de înjumătățire scurt și variațiile fiziologice circadiene și în timpul ciclului menstrual trebuie avute în vedere în interpretarea rezultatelor. Este bine ca recoltarea să se facă după orele 8—10 a.m. pentru a se evita vîrful matinal, preferabil cu un cateter inserat într-o venă din care să se facă 2—3 prelevări la intervale de 30 de minute și din valorile individuale să se calculeze o medie.

Se consideră ca limite normale ale PRL la femeia adultă negravidă valorile de 5—15 ng/ml plasmă ; și valori de peste 20 sau 25 ng/ml sînt considerate anormale. Fără a constitui o regulă, valorile de peste 100 ng/ml însoțesc obișnuit adenoamele hipofizare prolactin secretante. Pe fig. 25 (reprodusă după G. Tollis) sînt menționate variațiile fiziologice și hiper PRL patologice pe un studiu cuprinzînd 439 de persoane.

Scanned with OKEN Scanner

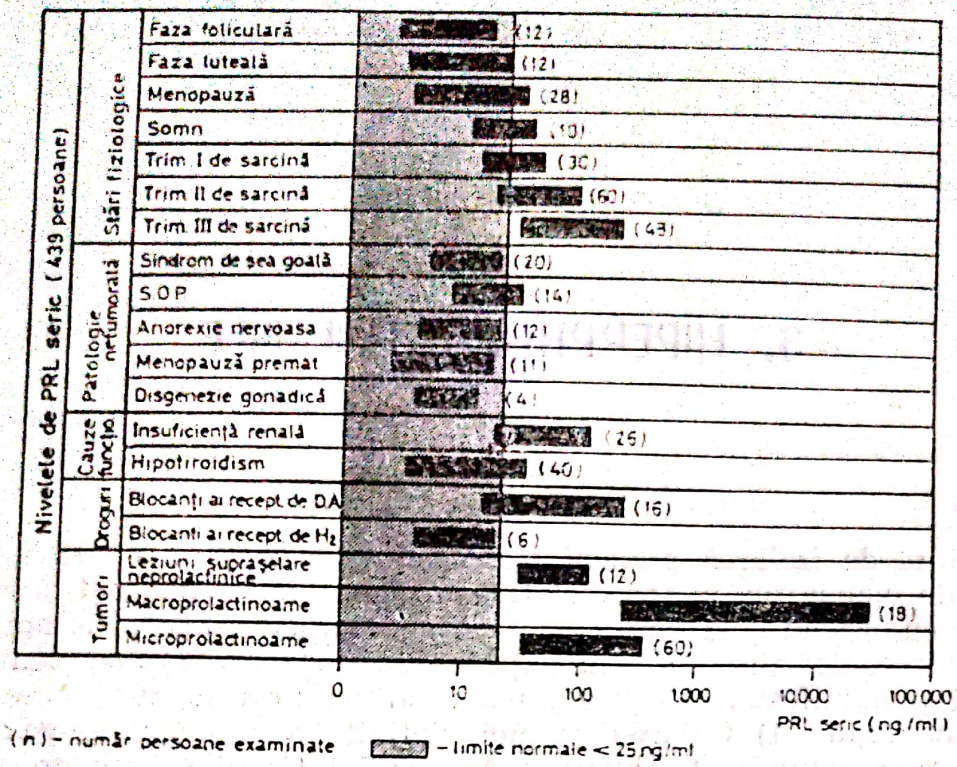


Fig. 25. Niveluri de prolactină serică normale şi patologice (Tolis G.).

Au fost descrise „hiperPRL latente", în care valorile bazale erau normale, dar răspunsurile la mai multe teste exagerate, mai ales în unele sterilităţi. De asemenea, sterilităţi corectabile cu agonistul prolactinei 2 bromergocriptina, cu toate că valorile bazale şi la teste provocate erau normale. Aceste tulburări au fost încadrate ca „prolactin-dependente". S-au depus eforturi pentru diferenţierea etiologică a diverselor hiperPRL pe baza unor teste de stimulare sau supresie, dar rezultatele sînt contradictorii şi nu permit în general stabilirea precisă a etiologiei unei hiperPRL.

HiperPRL patologice pot să aibă etiologii diverse şi fig. 26 arată pe grupe circumstanţele cel mai frecvent întîlnite.

Dacă se exclud hiperPRL fiziologice şi cele induse de droguri, cu excepţia unor etiologii rar întîlnite în practică, clinicianul trebuie să depună eforturi pentru a diferenţia o hiperPRL prin tumoare hipofizară de cele netumorale.

3.1. TUMORILE HIPOFIZARE PROLACTIN-SECRETANTE (PROLACTINOAMELE)

Incidenţa tumorilor hipofizare este de 10% din toate tumorile intracraniene; o treime din acestea sînt adenoame hipofizare prolactin-secretante şi au fost numite *prolactinoame*. Semnele clinice majore ale acestor tumori sînt galactoreea şi amenoreea. Au fost descrise şi tumori

1 Boli hipotalamice
- tumori: glioame, craniofaringiom, epifizară
- inflamații: meningite bazale (tbc)
- traumatisme: fracturi, leziuni chirurgicale
- sarcoidoză
- histiocitoză X (granulom eozinofilic, boala Hans-Schuller-Cristian)

2 Boli hipofizare
a - tumori prolactin secretante
- microadenoame (D<10 mm)
- macroadenoame (D>10 mm)

b - tumori mixte
- acromegalie GH+PRL
- Cushing (Nelson) ACTH+PRL

c - sindrom de șa goală (empty sella turcica)

d - leziuni ale tijei hipofizare
- prin secțiune
- prin compresiune
- prin „empty sella turcica"

3 Hiperplazie lactotropă fără tumoră
- amenoree
- sterilitate
- insuf corp galben

} prolactin dependente

4 Boli endocrine
- hipotiroidism primar
- B. Addison
- sindrom de ovare polichistice

5 Tumori prolactin secretante ectopice
- carcinoid bronhial
- hipernefrom

6 Leziuni ale peretelui toracic
- traumatisme
- arsuri
- herpes Zoster
- inflamații
- operații

7 Insuf. renală cronică cu hemodializă

8 Insuficiență hepatică-cirozã

9 Medicamentoasă
a - hormoni
- estrogeni - contraceptive orale
- insulina - hipoglicemie
- TRH

b - blocanți de receptori ai dopaminei
- fenotiazine - (clorpromazina)
- butirofenone - (haloperidol)
- benzamidine - (metoclopramida, sulpirid)

c - substanțe ce reduc formarea dopaminei
- α metil dopa
- reserpina

d - opiate
- morfina
- met-encefalin
- metadona

e - antagoniști ai receptorilor H_1
- meclizina

f - antagoniști ai receptorilor H_2
- cimetidina

Fig. 26.

mixte : 1) care secretă GH și PRL, la care, pe lîngă amenoree și galactoree, sînt caracteristice mărirea acrală și faciesul grosolan acromegalic ; 2) care secretă ACTH și PRL (Cushing hipofizar, boala Nelson), caracterizate prin obezitate centrală, facies de lună plină, HTA și slăbire musculară, alături de galactoree și amenoree ; 3) de TSH și PRL la bolnave cu piele uscată, bradicardie, reflexe tendinoase profunde, întîrziate și prelungite, hipogonadism și alte semne de hipotiroidie ; 4) tumori mixte secretante de FSH sau de LH și de PRL, care constituie rarități clinice. Adenoamele cromofobe și craniofaringiomul, deși nu secretă PRL, se pot însoți de o hiperPRL datorită fenomenelor compresive la nivelul șeii turcești. Unele microadenoame hipofizare sînt mute simptomatic și incidența lor pare să fie destul de mare ; N. Burrow, la 120 femei autopsiate la întîmplare, a găsit la 27 microadenoame și, din acestea, 41% erau prolactinice. Creșterea incidenței adenoamelor hipofizare prolactinice a fost pusă în relație cu folosirea îndelungată de contraceptive orale (CO). C. March și J. Dominique au găsit pe loturile studiate că 40% din femeile cu prolactinoame erau sau fuseseră consumatoare de CO.

Prolactinoamele au fost împărțite în microadenoame, cînd diametrul tumorii este sub 10 mm și macroadenoame cînd diametrul acestora este mai mare. La o depistare primară, raportul dintre micro- și macroadenoame este de 1 la 10 sau 1 la 15 și transformarea unui microadenom într-un macroadenom este relativ rară.

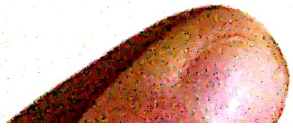
Tumorile cu celule prolactinice apar și la bărbați și se manifestă clinic prin impotență, oligospermie, pierderea libidoului și sterilitate, iar dacă apar în copilărie, printr-o întîrziere a instalării pubertății.

Vîrsta medie de apariție a acestor tumori este de 28—30 de ani la femei și de 35—40 de ani la bărbați, la care sînt mai frecvente macroadenoamele.

Semnele clinice ale prolactinoamelor sînt amenoreea și galactoreea. Amenoreea este obișnuit secundară, rar instalată brusc, de obicei după o perioadă de distanțare a ciclurilor și reducerea duratei și a cantității fluxului menstrual. Rareori, cînd tumoarea se dezvoltă în copilărie, amenoreea este primară și se însoțește de infantilism psihic și somatic. Au fost descrise și amenorei apărute postpartum, echivalentele unui sindrom Chiari-Formmel, dar cu prezența tumorii. Amenoreea nu este un semn obligator, deoarece au fost observate adenoame hipofizare lactotrope la femei cu oligohipomenorei, dar și cu polimenorei, meno-metroragii și chiar cu cicluri menstruale normale. Cu toate că sindromul premenstrual a fost corelat cu o hiperPRL, este destul de rar în prolactinoame, în care menstrele sînt prezente. Galactoreea, martorul clinic al unei hiperPRL este prezentă la 65% din bolnavele cu prolactinoame. Acest semn este adesea relevat de bolnave, dar uneori este descoperit de medic cu ocazia unui examen conștiincios și constituie o surpriză pentru bolnavă. Examenul trebuie să fie făcut la ambii sîni pentru a se exclude unele cauze locale rare de galactoree. Cefaleea este constantă în macroadenoame și este dată de creșterea presiunii intracraniene. Dar și în microadenoame poate fi prezentă și cauza ar putea fi secreția crescută de serotonină, care are efecte contrare dopaminei și care a fost găsită crescută în aceste tumori (E. Komman, 1983). Tulburările de vedere sînt caracteristice macroadenoamelor și se explică prin extensia

extraselară și compresiunea chiasmei optice ; examenul cimpului vizual relevă reducerea sau pierderea vederii bitemporale (hemianopsie bitemporală) ; în tumorile invazive mari se poate instala o cecitate. Unele bolnave cu prolactinoame manifestă o scădere a libidoului și dispareunie datorată pierderii troficității vaginale prin hipoestrogenie. Inhibiția secreției tonice și ciclice de LRH prin hiperPRL se însoțește în mod invariabil de sterilitate, la bolnavele cu prolactinoame și adesea aceasta este cauza care face ca bolnava să se adreseze medicului. Obezitatea, prezentă la o treime din bolnave, este uneori însoțită și de hirsutism. Rareori tabloul clinic este de panhipopituitarism și diabet insipid, care poate să apară și după un tratament iradiant local.

Determinarea PRL plasmatice bazale constituie cel mai fidel examen de laborator în adenoamele hipofizare lactotrope. Se consideră valori normale între 5—15 ng/ml, valorile de pînă la 50 ng/ml fiind în general în relație cu hiperPRL idiopatice ; între 50—150 ng/ml se pot întîlni în microadenoame și peste 200—300 ng/ml în macroadenoame. Aceste valori sînt numai orientative, deoarece se pot întîlni și valori normale sau puțin crescute în microadenoame și inverse, valori mult crescute în hiperplazii lactotrope fără tumori. Pe lîngă valorile crescute de PRL, au fost observate în prolactinoame scăderea pulsațiilor și variațiilor nictemerale ale hormonului. În prolactinoame hipofizare au fost făcute determinări plasmatice ale valorilor bazale de GH, FSH, LH, cortizol, TSH, T_3 și T_4 și de E_2 și P, în scopul de a se identifica un defect specific pentru aceste tumori în sinteza și eliberarea celorlalți hormoni. Valorile și pulsațiile de LH au fost găsite adesea mai scăzute și de asemenea cele de E_2 ; P absent, prin lipsa ovulațiilor. Testele provocative, care în mod normal dublează valorile normale plasmatice (cu GnRH pentru FSH și LH, cu TRH pentru TSH și PRL, cu insulină pentru GH, PRL, cortizol și hormoni tiroidieni) au fost găsite normale sau cu modificări necaracteristice pentru tumoare. Testele la L-dopa și carbidopa au arătat reduceri mai mici de PRL decît la femeile normale sau cu hiperPRL netumorale. S-a sugerat că la baza acestor modificări ar sta fie un defect enzimatic în metabolismul catecolaminelor, fie o rezistență a celulelor lactotrope tumorale la supresia cu dopamină, fie tipuri particulare de PRL eliberate în tumori cu moleculă mare și cu timp de înjumătățire prelungit. D. Archer și colab., studiind comparativ nivelurile plasmatice de PRL și conținutul de prolactină din tumorile extirpate, nu au găsit vreo corelație între aceste valori. La microscopul electronic autorii menționați au găsit o activitate secretorie mare cu exocitoză extensivă a granulelor secretorii ; dar multe granule secretorii erau departe de capilare și acest fapt ar explica lipsa unui răspuns corelativ la teste provocative și rezistența la supresia cu L-dopa și uneori și la bromcriptină. Defectele locale ale inhibiției dopaminice, poate prin lipsa sau scăderea unor enzime implicate în sinteza Da, sau modificarea receptorilor de Da ar favoriza scăparea de sub controlul inhibitor al unor celule lactotrope care se hiperplaziază și își măresc activitatea secretorie, iar apoi se organizează în tumori. Estrogenii din CO ar putea să scadă tonusul dopaminergic hipotalamic sau ar putea stimula direct celulele lactotrope cu constituirea de microadenoame.



Scanned with OKEN Scanner

Au fost obținute progrese mari în diagnosticul prolactinoamelor prin introducerea unor metode radiologice perfecționate. Radiografia clasică osoasă într-un microadenom arată de obicei relații normale și invers, au fost observate modificări minore la persoane sănătoase. Introducerea politomografiei hipocicloidale a permis diagnosticul prolactinoamelor și modificările observate au fost clasificate de J. Hardy în 4 grade : 1) șa de dimensiuni normale, dar cu asimetria bazei și contur dublu ; 2) șa lărgită, dar cu podeaua intactă ; 3) eroziune zonală a bazei șeii și 4) baza șeii erodată difuz sau distrusă. Gradele 3 și 4 pot fi asociate cu o expansiune extraselară. Tomografia axială computerizată, cu aparate de a 3-a și a 4-a generație permite diagnosticul microadenoamelor fără modificări de șa. Pneumoencefalografia și cisternografia cu metrizamid permit diagnosticul de extensie extraselară. Angiografia carotidiană bilaterală completează mijloacele noastre de diagnostic și precizează gradul de extensie extraselară a tumorilor hipofizare. Examinarea perimetrului vizual Goldman constituie o metodă obligatorie în investigarea și urmărirea clinică într-un adenom hipofizar.

Evoluția microadenoamelor hipofizare lactotrope este în general favorabilă. Pe un lot de 43 de femei urmărite de C. March pe intervale de 3—20 de ani prin determinări de PRL, politomografii și tomografii computerizate și examenul cîmpului vizual, doar la 2 bolnave au fost observate semne de creștere a tumorilor ; la 3 bolnave s-au normalizat spontan valorile de PRL și au dispărut semnele radiologice de tumoare. Mai mulți specialiști au observat dispariția semnelor de hiperPRL și a celor radiologice după tratamente prelungite cu bromcriptină ; opiniile actuale converg spre tratamentul conservativ cu bromcriptină în microadenoame, tratamentul chirurgical fiind indicat numai la bolnave cu tumori mari, la cele cu tendință de creștere și cu compresiune a chiasmei optice.

În sarcină, datorită stimulării cu estrogeni placentari are loc o hiperplazie a celulelor prolactinice. Au fost citate în sarcină la femei cu prolactinoame complicații cuprinzînd cefalee intensă, pierderea cîmpului vizual sau chiar orbire, diabet insipid, apoplexie hipofizară cu panhipopituitarism ; radiologic au fost observate semne de creștere tumorală. Aceste complicații în sarcină au apărut la 25—35% din bolnave cu adenoame (Gemzell și Wang) și numai 3—5% potrivit lui Magyar și Marshall.

Mai multe observații (Besser, 1982 ; Hammond, 1983) au dovedit că tratamentul cu bromergocriptină pentru instalarea sarcinii, continuat în timpul acesteia sau reluat după apariția tulburărilor generate de creșterea tumorii duce rapid la dispariția simptomelor și a semnelor radiologice de extensie, această medicație nefiind nocivă pentru făt. Uneori sînt necesare doze mari, pînă la 20—30 mg/zi.

Tratamentul actual al adenoamelor prolactin-secretante beneficiază de 2 mijloace majore și anume, unul medicamentos prin 2 bromo- α-ergocriptină, un agonist al dopaminei și altul chirurgical al tumorilor hipofizare prin calea transsfenoidală. Aceste tratamente se asociază în anumite cazuri riguros selecționate. În microadenoame asimptomatice sau cu tulburări minore la femei tinere care nu doresc copii, unii recomandă abținerea de la orice tratament, dar urmărirea ritmică a bolnavelor prin

Scanned with OKEN Scanner

examen clinic, dozări de PRL, examene ale cîmpului vizual și prin politomografii sau tomografii axiale computerizate. În prezența unor microadenoame cu amenoree-galactoree, sterilitate, cefalee și valori de PRL plasmatice crescute se recomandă administrarea prelungită de 2 bromergocriptină (Parlodel) ; se începe cu 1,25 mg/zi (1/2 tabletă și se crește progresiv pînă la dozele medii de 5 mg/zi (2 tbl) sau mai mult, în raport cu dispariția simptomelor și valorile de PRL. În mod obișnuit, menstrele reapar după 6—8 sătpămîni, galactoreea dispare după 2—3 luni (O. Kletzby, 1983), iar într-o proporție de 65—70% apar sarcini.

La femei care nu doresc sarcini se poate asocia la tratamentul cu bromcriptină o anticoncepție mecanică (cu spirale intrauterine), deoarece CO stimulează creșterea adenoamelor. Sub tratamentul cu bromcriptină au fost observate normalizarea PRL, și dispariția într-un număr restrins de cazuri a imaginilor radiologice de tumoare hipofizară sau reducerea acestora. În general însă, valorile de PRL încep din nou să crească după întreruperea tratamentului cu bromcriptină, chiar dacă acesta a fost administrat timp îndelungat, iar imaginile radiologice rămîn persistente, dar nu au tendință de creștere sau agravare.

Evoluția sarcinii la bolnave cu microadenoame prolactinice sub tratament cu bromcriptină este favorabilă și mulți specialiști recomandă continuarea tratamentului pe toată durata sarcinii. Incidența avorturilor, sarcinilor multiple, nașterilor premature și a malformațiilor sub tratament cu bromcriptină nu a depășit statistic proporțiile observate pe loturi mari extrase din studiul populațiilor. Tratamentul cu bromcriptină, întrerupt în timpul sarcinii, poate fi reluat fără riscuri pentru gravidă sau făt.

La bolnave cu macroadenoame, microadenoame cu tendință de creștere sau la cele cu toleranță scăzută la doze mari și prelungite de bromcriptină se recomandă tratamentul chirurgical, care constă în extirparea tumorii pe cale transsfenoidală (J. Hardy, 1973). Extirparea tumorii trebuie completată cu chiuretajul patului tumoral și badijonarea acestuia timp de 1 minut cu alcool absolut. Unii recomandă, mai ales în tumori mari cu semne clinice majore, un tratament preoperator cu bromergocriptină. Rezultatele operatorii, mai ales în microadenoame, sînt foarte bune ; dispare galactoreea, reapar ciclurile menstruale, scade PRL plasmatică la valori normale și apar sarcini într-o proporție de 75% din cazuri. Eșecurile se întîlnesc în tumori mari cu extensie extraselară sau în osul sfenoid. Uneori, după o ameliorare de durată variabilă, se observă din nou creșterea de PRL și reapare un sindrom de amenoree-galactoree, fenomen explicat prin recidive de tip hiperplazic din celulele restante din patul tumoral, dezvoltarea altor microadenoame cînd tumorile au fost multiple și nu au fost toate extirpate sau prin leziuni ale tijei provocate cu ocazia intervenției. De aceea, unii au propus un tratament complementar postoperator cu bromergocriptină pentru a împiedica activitatea celulelor restante sau organizarea lor în alte adenoame. Complicațiile tratamentului chirurgical sînt mai frecvente în macroadenoame și anume un diabet insipid de obicei tranzitoriu, panhipopituitarism ce se poate corecta prin tratament cu tiroidă și cortizol. Radioterapia pe hipofiză a fost abandonată din cauza ineficacității și a riscului de panhipopituitarism secundar (prin leziuni ale hipotalamusului, hipofizei sau/și a

Scanned with OKEN Scanner

tijei). Aplicarea locală de $Ytrium^{90}$ (Child) are indicații restrînse, cu risc de rinoree și meningite.

Sindromul de „șa turcească goală" se întîlnește la bolnave de virstă medie, multipare, obeze, hipertensive, care acuză cefalee și un sindrom de amenoree-galactoree.

Cauzele unui sindrom de șa goală („empty sella turcica") pot fi : 1) diafragma șeii incompetentă, prin care herniază un diverticul arahnoidian care comprimă hipofiza ; 2) o creștere a hipofizei după sarcini cu distensia șeii, după care hipofiza revine la normal, dar șaua rămîne mărită și parțial goală ; 3) tumoare hipofizată care evoluează spre necroză sau un chist hipofizar care se rupe. La pneumoencefalografie aerul intră într-o șa lărgită. HiperPRL se poate explica prin comprimarea tijei, cu interceptarea tractului dopaminergic. În acest sindrom testele provocative de răspuns de TRH și de LRH pot fi normale, răspunsul în GH la insulină sau arginină, precum și testul de supresie a PRL cu L-dopa pot fi de asemenea normale. Totuși, în raport cu gradul de compresiune a hipofizei pot fi deficiențe de hormoni tropi hipofizari sau de GH (A. Haney și colab., 1979).

3.2. HIPERPROLACTINEMII MEDICAMENTOASE

3.2.1. HORMONALE

a) *prin contraceptive orale (CO).* Folosirea îndelungată a CO fie secvențială — etinil estradiol sau mestranol urmată de amestecuri de estrogeni sintetici și progestative, determină o hiperPRL fie direct prin acțiunea de stimulare a lactotropelor hipofizare sau/și printr-un feedback negativ hipotalamic (Abu-Fadil), iar suprimarea lor poate fi urmată de un sindrom de amenoree-galactoree. S-a observat că pilulele secvențiale duc la o creștere mai importantă a PRL și aceasta este în relație cu conținutul de mestranol sau etinil estradiol al compusului (Abu-Fadil, 1976) (fig. 27).

Sindromul denumit „postpill amenorrhea-galactorhea" se întîlnește în forma lui completă rar (la 2‰ din consumatoare de CO), dar există și

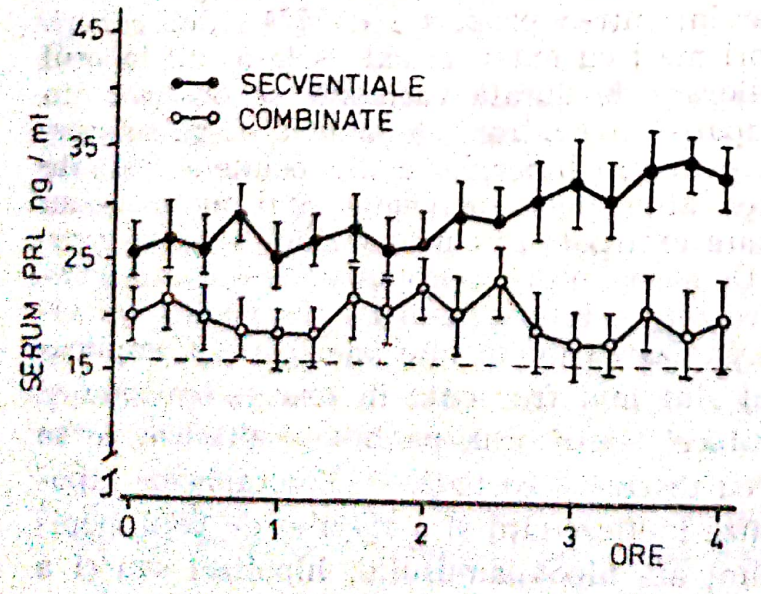


Fig. 27. Creșterea prolactinei sub influența contraceptivelor orale (Abu Fadil, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

forme cu menstre păstrate sau cu oligomenoree, anovulație și sterilitate induse de CO, care răspund favorabil la bromcriptină. Așa cum s-a mai arătat, un număr important de bolnave cu adenoame lactotrope au fost consumatoare de CO, ceea ce sugerează un efect direct hiperplazic al estrogenilor asupra celulelor lactotrope și apoi de organizare a acestora în adenoame. De aceea unii recomandă folosirea prudentă a CO după terminarea unei planificări a familiei, cu pilule de a treia generație, care au incluși estrogeni în cantitate mică și cu întreruperi de 2—3 luni pe an. În sindromul de amenoree-galactoree apărut după folosirea de CO, după excluderea unui adenom hipofizar (și chiar în prezența acestuia), tratamentul constă în administrarea de bromergocriptină în dozele uzuale pînă la apariția menstrelor și dispariția galactoreii.

b) *Hipotiroidismul* primar se însoțește de o hiperPRL și unii au identificat PRF cu TRH. Administrarea unui TRH sintetic în doze de 200—500 µg i.v. cu valoare de test determină o hiperPRL, cu revenire la normal la persoane sănătoase ; în hipotiroidie sau în prolactinoame răspunsul poate să fie anormal (S. Jacobs, 1976) (fig. 28).

Stimularea cu TRH determină numai eliberarea de PRL bioactivă și nu și pe cea cu greutate moleculară mare, care se leagă de concanavalina A, prezentă în adenoame prolactinice (D. Shoupe, 1983). Semnele clinice de hipotiroidism (piele uscată, bradicardie, semne de hipogonadism, tulburări de creștere), metabolismul bazal, iodocaptarea tiroidiană și dozarea ZSH, T_4, T_3 și TBG clarifică diagnosticul. In hiperPRL cu hipotiroidism se recomandă un tratament cu tiroxină, care corectează funcția tiroidiană și duce la apariția menstrelor în caz de amenorei și eventual și de sarcini.

c) *Insulina* crește eliberarea din hipofiză a PRL și testul de stres la insulină a fost folosit în speranța diferențierii hiperPRL prin tumoare de cel prin hiperplazie. Este posibil ca hiperinsulinismul din sarcină dat de hormonul metabolic HCS (HPL), alături de estrogeni să fie răspunzător de creșterea progresivă a prolactinei.

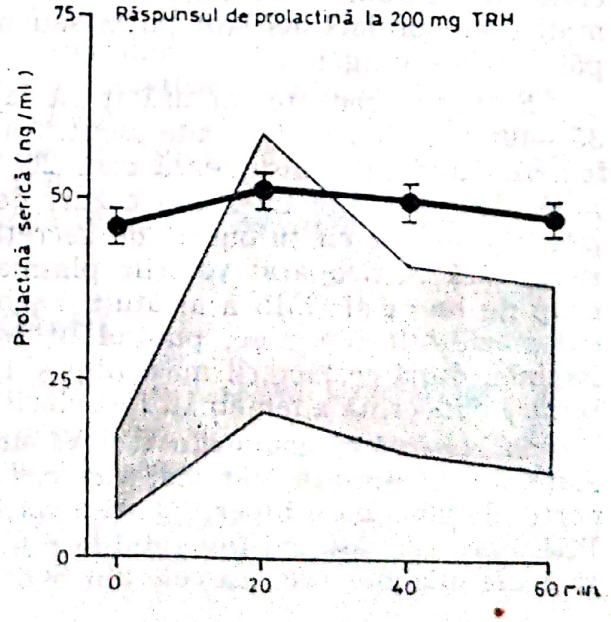


Fig. 28. Testul TRH la bolnave cu hiperprolactinemie (valori normale — aria umbrită).

3.2.2. DROGURI

Blocanții receptorilor și sintezei dopaminei cresc prolactina plasmatică și pot determina o amenoree-galactoree sau oligomenoree și sterilitate la femei și pierderea libidoului, impotență și reducerea spermatogenezei la bărbați. Identificarea acestor tulburări se poate face printr-o anamneză conștiincioasă. Aceste droguri cuprind :

a) Blocanți ai receptorilor de dopamină : fenotiazinele (clordelazin, plegomazin, tioridazin, trifuoperazin), levopromazin (nozinan) ; butirofenone (haloperidol), benzamidină (metoclopramidă, primperan, reglan).

b) Substanțe care reduc formarea dopaminei : α-metil-dopa, dopegyt, reserpină.

c) Opiacee : morfină, metencefalină, metadonă.

d) Antagoniști ai receptorilor H_1 (meclizină) și H_2 (cimetidină).

3.3. HIPERPROLACTINEMIA ȘI STERILITATEA

Introducerea în practica curentă a determinărilor RIA de PRL și a testelor provocatoare și de supresie a scos în evidență că multe tulburări endocrine ale femeii adulte se însoțesc de o hiperPRL. Au fost puse de asemenea în evidență și unele tulburări cu PRL bazală normală, dar cu răspunsuri normale la testele provocative (insulină, TSH, meclopropamidă, L-dopa + carbidopa etc.) și acestea au fost încadrate de unii ca hiperprolactinemii latente sau oculte. Introducerea terapiei cu bromocriptină în unele tulburări de ciclu menstrual și în sterilitatea feminină a evidențiat adesea răspunsuri favorabile în sensul reglării ciclurilor și a apariției de sarcini, cu toate că valorile de PRL bazale erau normale și aceste tulburări au fost puse în relație cu o secreție crescută mascată sau tranzitorie de PRL sau cu o sensibilitate crescută a foliculilor față de prolactină. În general, chiar cînd este confirmată o hiperPRL asociată cu o tulburare de ciclu menstrual sau cu o sterilitate, valorile plasmatice ale prolactinei sînt puțin sau moderat crescute, de obicei nu depășesc 25—50 ng/ml.

Statistici recente au arătat că la cele 10—15% cupluri sterile, în 35—40% din cazuri se poate identifica un factor de sterilitate din partea femeii. HiperPRL însumează cam 20% din cauzele de sterilitate feminină, dar sînt alte 20% din cazuri de sterilitate discrinică, care pot fi puse în relație cu tulburări de secreție sau utilizare în receptorii ovarieni, fără ca neapărat valorile plasmatice să fie crescute. De aceea, un grup de lucru al OMS a alcătuit o schemă algoritmică pentru diagnosticul sterilității feminine, punînd în centrul investigațiilor dozarea prolactinei, după ce factorii masculini și cei care nu sînt în relație cu o tulburare endocrină a femeii au fost clarificați și excluși (fig. 24).

Se observă că grupurile V și VI sînt în relație directă cu o hiperPRL. Amenoreea primară, dar mai ales cea secundară se însoțește într-o proporție de 20% cu o hiperPRL. S-a constatat însă că și unele amenorei cu PRL normală răspund favorabil la o terapie cu bromergocriptină, precum și unele oligomenorei, ca cele din SOP. În cicluri anovulatorii la care s-a

Scanned with OKEN Scanner

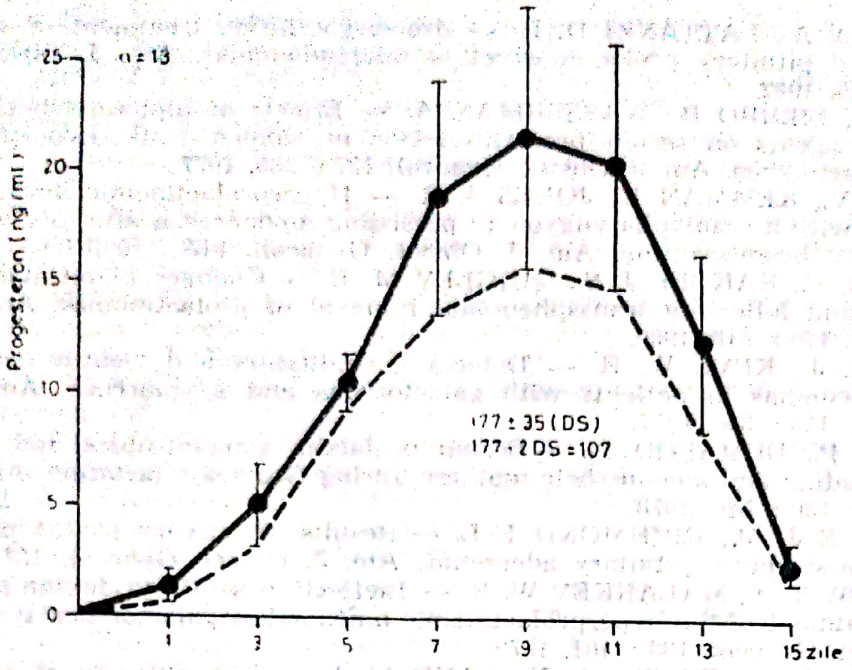


Fig. 29. Valorile progesteronului în faza luteală la 13 femei normale. Sub 2 DS — insuficiență de corp galben

exclus o disfuncție hipotalamo-hipofizară cu sau fără hiperPRL plasmatică tratamentul cu bromcriptină induce adesea ovulații și instalarea sarcinilor.

Insuficiența luteală este adesea consecința unei hiperPRL și se poate diagnostica prin fază secretorie scăzută, identificată prin curba termică bazală, impregnație insuficientă cu progesteron la biopsia de endometru sau valori plasmatice joase al progesteronului dozat zilnic în faza luteală a ciclului (de exemplu, sub 2 DS a unei curbe standard stabilită la femei fertile — del Pozo, 1979) (fig. 29).

Aceste deficiențe de corp galben pot fi corectate printr-un tratament cu bromcriptină. În SOP valorile de PRL pot fi normale sau crescute. Administrarea de bromcriptină ca un tratament asociat citratului de clomifen crește proporția ovulațiilor și a sarcinilor.

Hipoprolactinemiile se întîlnesc rar în practica curentă, cel mai adesea fiind întîlnite în sindromul Sheehan. O dată cu introducerea terapiei cu 2 brom-α-ergocriptină au fost observate hipoprolactinemii iatrogene, ușor corectabile prin reducerea dozelor, astfel ca PRL plasmatică bazală să nu scadă sub 5 ng/ml. Lipsa PRL ar scădea receptorii ovarieni pentru LH și ar duce la blocarea ovulației.

BIBLIOGRAFIE

ADLER R. A. — The anovulation of galactorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol. 127 : 569, 1977.

ARCHER D. F., SALAFAR H. — Prolactin secreting pituitary adenomas : Serum and tissue prolactin levels with ultrastructural corelation. Am. J. Obstet. Gynecol. 137 : 646, 1980.

ARCHER D. B., HARGER J. H. — Validity of hypotalamic pituitary testing in hyperprolactinemia : Prolactin responses to insulin hypoglicemia and arginine, Am. J. Obstet. Gynecol. 141 : 556, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

ATCHER D. A., LATTANZI D. R. — Bromergocriptine treatment of women with suspected pituitary prolactin-secreting microadenomas, Am. J. Obstet. Gynecol. 143 : 620, 1982.
BOARD J., FIERRO R., WASSERMAN A. — Effects of alpha and beta-adrenergic bloking agents on serum prolactin levels in women with hyperprolactinemia and galactorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol. 127 : 285, 1977.
BRADEIS V., KEMMAN E., JONES J. R. — Hyperprolactinemic amenorrhea in a patient with a craniopharyngyoma : persisting amenorrhea after prolactin suppresion with bromocriptine, Am. J. Obstet. Gynecol., 147 : 109, 1983.
CASPER R. F., RAKOFF J. S., QUIGLEY M. E. — Changes in pituitary hormones during and following transsphenoidal removal of prolactinomas, Am. J. Obstet. Gynecol. 136 : 518, 1980.
CHANG R. J., KEYE W. R. — Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea, Am. J. Obstet. Gynecol. 128 : 356, 1977.
DELVOYE P., DEMAEGD M. — Serum prolactin, gonadotropins and estradiol in menstruating and amenorrheic mothers during two years lactation, Am. J. Obstet. Gynecol. 130 : 626, 1978.
DOMINIQUE J. M., RICHMOND I. L. — Results of surgery in 114 patients with prolactin-secreting pituitary adenomas, Am. J. Obstet. Gynecol. 137 : 102, 1980.
GOODENOW T. J., MALARKEY W. B. — Ineffectivness of pyridoxine in evaluation and treatment of the hyperprolactinemic amenorrhea-galactorrhea syndrome, Am. J. Obstet. Gynecol. 133 : 161, 1979.
HAMMOND C. B., HANEY A. F., LAND M. R. — The outcome of pregnancy in patients with treated and untreated prolactinsecreting pituitary tumours, Am. J. Obstet. Gynecol. 147, 148, 1983.
HANEY A. F., KRAMER R. S. — Hypotalamic-pituitary function and radiographic evaluation of women with hyperprolactinemia and an „empty" sella, Am. J. Obstet. Gynecol. 134 : 917, 1979.
HERBERT R., HAMMOND C. B. — Diagnosis of prolactin-secreting pituitary microadenoma, Am. J. Obstet. Gynecol. 126 : 993, 1976.
HERBERT-WIEBE R., KRAMER R. S. — Surgical treatment of prolactin-secreting microadenoma, Am. J. Obstet. Gynecol. 134 : 49, 1979.
HU YUEN, CANNON W. — Regression of pituitary microadenoma during and following bromocriptine treatment : persistent defect in prolactin regulation before and throughout pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 142 : 634, 1982.
KAUFMANN E. — Inhibition de la lactation par la bromocriptine, J. Gynécol. Obstet. Biol. Repr. 6 : 999—1 005, 1977.
KEYE W. R., KHANG R. J. — Prolactin-secreting pituitary adenomas in women II. Menstrual function, pituitary reserves and prolactin production following microsurgical removal, Am. J. Obstet. Gynecol. 134 : 360, 1979.
KLETZKY O. A., MARRS R. P. — Management of patient with hyperprolactinemia and normal or abnormal tomograms, Am. J. Obstet. Gynecol. 147 : 526, 1983.
KOMMAN E., JONES J. R. — Hyperprolactinemia and headaches, Am. J. Obstet. Gynecol. 145 : 668, 1983.
KRENDENTSER J. V., HOSKINS C. F. — Hyperprolactinemia — A significant factor in female infertility, Am. J. Obstet. Gynecol. 139 : 264, 1981.
MARCH C. M., KLETZKY O. A. — Longitudinal evolution of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas, Am. J. Obstet. Gynecol. 139 : 835, 1981.
MARCH C. M., MISHELL D. R. — Galactorrhea and pituitary tumours in postpill and non-postpill secundary amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol. 134 : 45, 1979.
MORENTE C., KLETZKY O. A. — Pituitary response to insulin-induced hypoglicemia in patients with amenorrhea of different etiologies. Am. J. Obstet. Gynecol. 148 : 375, 1984.
MROUCH A. M., SILER-KHODR T. M. — Bromocriptine therapy in cases of amenorrhea-galactorrhea, Am. J. Obstet. Gynecol. 127 : 291, 1977.
NACHTIGALL R. D., MONROE S. E. — Prolactin-secreting pituitary adenomas in women VI. Am. J. Obstet. Gynecol. 140 : 303, 1981.
RAO R., SCOMMEGNA A. M., FROHMAN A. L. — Integrity of central dopaminergic system in women with postpartum hyperprolactinemia, Am. J. Obstet. Gynecol. 143 : 883, 1982.

Scanned with OKEN Scanner

4. FIZIOLOGIA OVARELOR

Ovarele, care sînt glandele genitale feminine, asigură, în corelație armonioasă cu celelalte glande endocrine, dezvoltarea morfo-funcțională de tip feminin, iar la femeia adultă are două funcții esențiale :

— *ovogenetică* (gametogenetică), prin care furnizează în fiecare ciclu menstrual cîte un ovul eliberat dintr-un folicul matur apt pentru a fi fecundat ;

— *hormonală*, de glandă endocrină, care secretă hormoni steroizi ; acești hormoni pregătesc pe de o parte receptorii genitali pentru fecundație și nidație și pe de altă parte modelează axul hipotalamo-hipofizar prin acțiunile de recontrol (feedback).

4.1. FUNCȚIA OVOGENETICĂ

Această funcție cuprinde dezvoltarea foliculilor din stadiul primordial pînă la foliculul matur, care eliberează un ovul și se transformă în corp galben, precum și dezvoltarea gameților feminini de la ovogonie pînă la ovulul apt pentru a fi fecundat. Foliculogeneza și ovogeneza se desfășoară asociat, descrierea lor separată fiind artificială.

Funcția gametogenetică se dezvoltă și perfectează începînd încă din perioada embrionară prin procese complicate de migrație, diviziune și maturizare, acestea din urmă perfectîndu-se abia în perioada de activitate sexuală a femeii.

Gonocitele primordiale, provenite se pare din linia primitivă, pot fi identificate în zona dorsală a sacului vitelin la embrionul uman de 22 de zile ; de aici, ele migrează la embrionul uman de 4 săptămîni în zona crestei genitale, care este o îngroșare a epiteliului celomic, situată pe fața ventromedială a mezonefrosului. Proliferarea rapidă a epiteliului celomic și a mezenchimului subiacent formează al embrionul de 5 săptămîni proiecții digitiforme ale epiteliului celomic (numit impropriu și germinal) în mezenchim, formînd cordoanele sexuale primare, care sînt populate de gonocitele primordiale. Pînă la 6 săptămîni de gestație gonada este într-un stadiu indiferent. Sub influența cromozomului Y cordoanele sexuale primare se separă de epiteliul celomic și ocupă medulara gona-

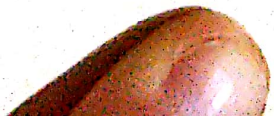
dei, unde se diferențiază în tubi seminiferi, iar zona superficială se îngroașă, devenind tunica albuginee a viitorului testicul. În lipsa cromozomului Y se dezvoltă ovarul. La 10—12 săptămîni apar cordoane sexuale secundare (V. Pfluger) din epiteliul celomic, care se rup de epiteliul germinativ și constituie aglomerări formate dintr-o celulă derivată din gonocitele primordiale care acum își începe maturația și se numește ovogonie, înconjurată de celule turtite provenite din epiteliu celomic sau din cel mezenchimal, celule granuloase sau foliculare. Numărul gonocitelor primordiale migrate ar fi cam de 2 000 ; prin înmulțire acestea ajung la 5—7 milioane în lunile 5—7 de viață fetală, după care o mare parte suferă procese de atrezie, încît la naștere numărul lor este de 1—2 milioane. Concomitent cu multiplicarea lor, ovogoniile suferă și un proces de maturizare, transformîndu-se în ovocite, iar acestea își încep diviziunea reducțională (meioza). Examinînd în 1986 ovare de fețI umani sub 12 săptămîni cu ME, B. Gondos a constatat alături de mitoze active și ovogenii în atrezie, prezența profazei meiozei în stadiu preleptoten la embrioni umani de 9—10 săptămîni și stadiu leptoten la 11—12 săptămîni, acțiunea inductivă a meiozei fiind dată de o substanță prezentă în gonadă.

La naștere, ovocitele se găesesc în profaza meiozei, în stadiu numit diploten, caracterizat prin diviziunea longitudinală a cromozomilor în cromatide legate prin mai multe punți, dînd aspectul caracteristic de „veziculă germinativă" nucleului ovocitar. În același timp se formează foliculii primordiali și primari prin apariția în jurul ovocitelor a unuia sau mai multor straturi granuloase sau foliculare, a căror creștere pare să fie indusă de ovocit.

Din foliculii existenți la naștere ajung la pubertate doar 300 000, restul suferă procese de atrezie ; în această perioadă se dezvoltă valuri de foliculi pînă la stadiul cu cîteva straturi de celule granuloase, după care suferă un proces de atrezie, această selecție fiind probabil programată genetic ; dezvoltarea pînă la faza preantrală sau chiar cu antru se poate observa și la femei hipofizectomizate, gonadotropinele fiind necesare dezvoltării mai departe a foliculilor pînă în stadiul de folicul matur. Unele studii la mamifere și la om sugerează că timpul de creștere a unui val de foliculi este de 4 zile, cu creșterea corespunzătoare a estrogenilor secretați de membrana granuloasă ; succesiunea a trei astfel de cohorte de creșteri foliculare determină o creștere suficientă de estrogeni care să exercite un feedback pozitiv asupra hipotalamusului. Acesta, prin LRH, induce eliberarea ciclică de LH hipofizar și o ovulație, ceea ce sugerează că mai degrabă ovarul ar regla ciclul menstrual (pelvic clock). Dezvoltarea completă a foliculilor are loc după pubertate o dată cu apariția ciclurilor menstruale și formarea corpilor galbeni abia după 1—2 ani (perioada nubilă).

4.1.1. DEZVOLTAREA FOLICULILOR

Un *folicul primordial* este format dintr-un ovocit înconjurat de un singur strat de celule turtite foliculare ; foliculul este separat de țesutul conjunctiv din corticala ovariană prin membrana reticulară Slawjansky. S-a observat că la pubertate foliculii primordiali mai apropiați de hilul



Scanned with OKEN Scanner

ovarian se dezvoltă primii. Celulele granuloase sînt separate de membrana ovocitului prin spațiul perivitelin. Între cele două membrane se observă la ME îngroșări rare, de tipul desmozomilor, care sînt prezente și între celulele granuloase. Dimensiunile foliculului primordial sînt de 50—60 μ și ale ovocitului de 18—22 μ. La MO ovocitul are o membrană, membrana vitelină, o citoplasmă omogenă și un nucleu mare, veziculă germinativă cu nucleoli. La ME membrana plasmatică a ovocitului este dublă ; citoplasma are unele structuri aglomerate juxtanuclear (complex Golgi), reticul endoplasmic rugos, mitocondrii, corpi multiveziculari, lamele anulate, alcătuind corpul vitelin Balbiani. Nucleul mare, situat în centrul celulei, are mai mulți nucleoli. Membrana nucleară, dublă, are niște pori (Callan) și înmuguriri spre citoplasmă (fig. 30).

Foliculii evolutivi trec prin stadii succesive de folicul primar, cavitar și matur și după dehiscență foliculul se transformă în corp galben (progestativ).

Cînd foliculul primordial începe să se dezvolte, dimensiunile celulelor foliculare cresc, celulele devin cuboidale și spațiul perivitelin se lărgește și este ocupat de microvili emiși atît de ovocit, cît și de celulele granuloase.

• *Foliculul primar* este format din mai multe straturi de celule granuloase care înconjură ovocitul. În același timp, în spațiul perivitelin care se lărgește, începe să se acumuleze un material neomogen, care va forma membrana pelucida, prin activitatea secretorie a celulelor granuloase. La ME se observă că celulele foliculare emit procese citoplasmatice care străbat schița de membrană pelucida și spațiul perivitelin și unele sînt ancorate de membrana vitelină prin desmozomi. Prin membrana pelucida se formează canalicule și secreția celulelor granuloase sub formă de vacuole este încorporată în citoplasma ovocitului, ale cărui dimensiuni cresc. În afara membranei Slawjansky se formează o schiță de teacă internă. Celulele foliculare încep să secrete lichid folicular (fig. 31).

• *Foliculi cavitari* mici, mijlocii și mari sînt etape pe calea maturizării foliculare, dar nu obligatorii, deoarece cu excepția unuia care atinge o dezvoltare pînă la stadiul de folicul matur, ceilalți suferă un proces de

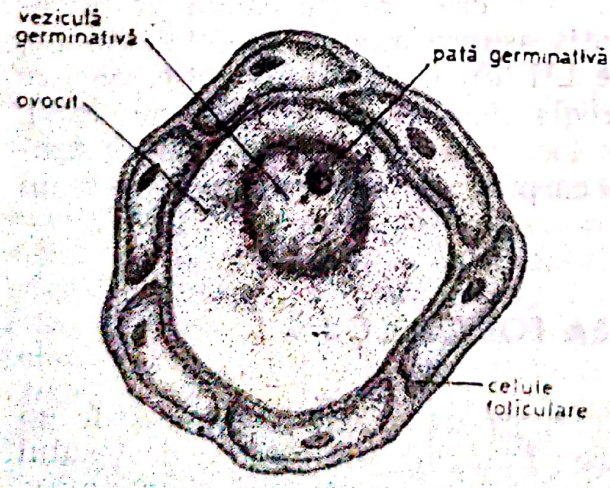


Fig. 30. Folicul primordial.

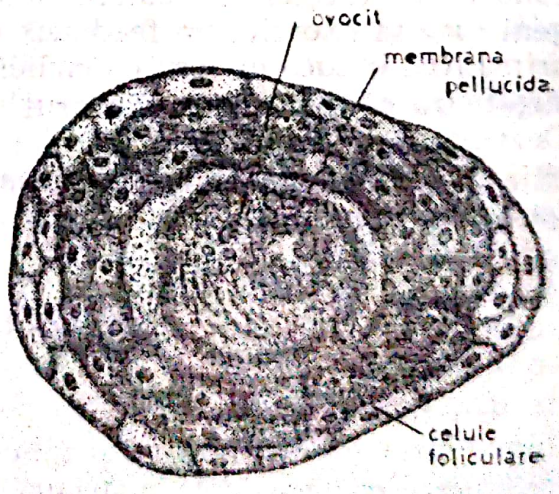


Fig. 31. Folicul primar.

Scanned with OKEN Scanner

atrezie, dar tecile lor externe constituie principalul component de secreție hormonală a „glandei interstițiale" a ovarelor.

În foliculii cavitari mici (sub 0,3 mm) în mijlocul celulelor granuloase se acumulează un produs de secreție al acestora, lichidul folicular, într-o cavitate centrală a foliculului (antrum)lichid care ar putea fi produs și prin transsudat vascular. Ovulul continuă să fie palsat central și să crească (fig. 32).

În foliculii mai mari, prin creșterea cavității foliculare, ovulul este împins excentric și întreg folicului spre suprafața ovarului. Celulele foliculare care căptușesc peretele folicular constituie celulele parietale, iar în ovocit acumularea de celule granuloase constituie *cumulus oophorus* sau *discus proligerus*. În jurul ovulului, în afara membranei pelucida, celulele granuloase formează un inel, *corona radiata*. Ovocitul se mărește prin creșterea citoplasmei, încît la un folicul de 2—3 mm, diametrul ovocitului este de 90—100 μ. În jurul foliculului se organizează un strat celular bine vascularizat, teaca internă, care prin conul tecal direcționează creșterea foliculului spre suprafața ovarului. În afara tecii externe, prin presiunea foliculară se formează o densificare stromală, teaca externă.

• *Folicului matur (De Graaf)* are dimensiuni de 15—25 mm, (în medie de 18 mm) și este format de la exterior spre interior din următoarele straturi și elemente (fig. 33) :

— *Teaca externă,* o densitate de fibre conjunctive și fibrocite produsă prin presiunea excentrică exercitată de folicul, ale cărei limite externe se pierd imperceptibil în stroma adiacentă. Conține vase sangvine și limfatice și fibre musculare netede.

— *Teaca internă,* formată din celule mari ovale sau poliedrice cu nucleu veziculos și cu enclave citoplasmatice care conțin lipoizi și care sînt

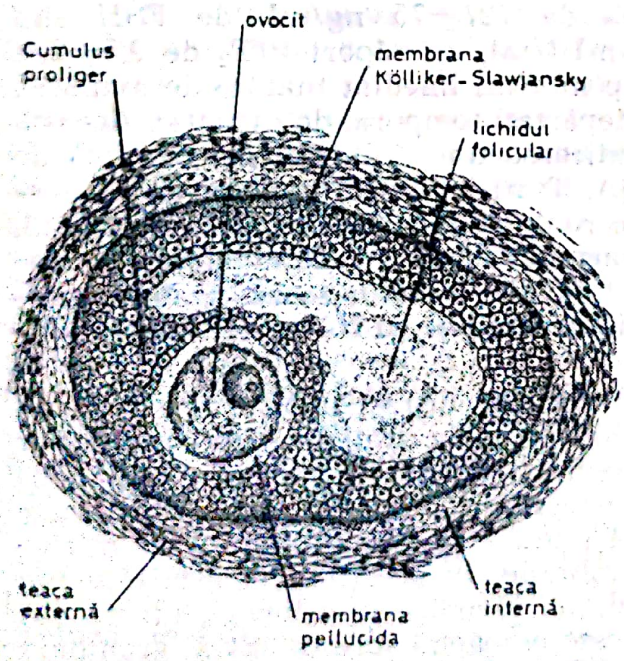


Fig. 32. Folicul cavitar.

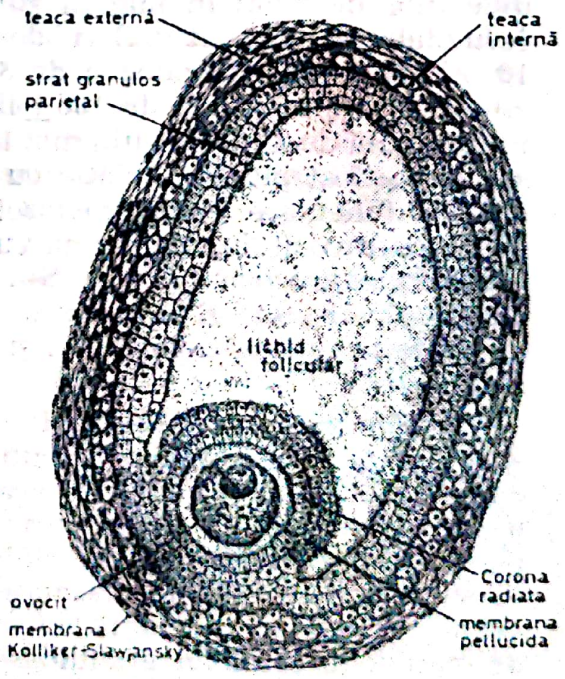


Fig. 33. Folicul matur.

similare chiar înainte de ovulație cu celulele luteinice. Aceste celule se găsesc în ochiurile unei rețele fibrilare colagenă și reticulinică, foarte bogat vascularizată.

— *Membrana Kölliker-Slawjansky* desparte învelișul tecal, bogat vascularizat, de membrana granuloasă care nu are vase sangvine.

— *Membrana granuloasă* este formată din celule granuloase sau foliculare aranjate în mai multe straturi spre teaca internă (stratul parietal) și din celulele care formează cumulusul proliger și corona radiata. Celulele sînt rotunde sau poliedrice, dispuse compact, cu nuclei centrali, intens colorați.

— *Lichidul folicular* care umple cavitatea foliculului are o origine dublă și anume, de transsudat sangvin și de produs de secreție al celulelor foliculare. Compoziția lui a fost intens studiată în ultimii ani cu markeri biochimici ai maturității ovulului în poliovulații induse în vederea fertilizării *in vitro* și apoi a transferului de embroni umani. În foliculii preovulatori lichidul își schimbă densitatea în jurul ovulului și a coroanei radiate, este mai vîscos, iar restul lichidului antral este mai fluid. Compoziția lichidului folicular este asemănătoare cu a plasmei sangvine, dar are un conținut mai mare de albumine decît de globuline. Imunoglobulinele sînt diferit repartizate decît în plasmă ; astfel IgG are o concentrație asemănătoare cu cea din sînge, iar IgM lipsește din lichidul folicular. Compoziția ionică este asemănătoare cu cea plasmatică, cu excepția K, care este mai crescut. S-a constatat să valorile de FSH, LH, E_2, A și P cresc progresiv în lichidul folicular pe măsură ce acestea se maturizează. În maturarea spontană, McNatty a găsit o scădere a PRL pe măsură ce foliculii se maturizează, spre deosebire de De Cherney, care a găsit în poliovulații induse o corelație pozitivă între valorile de PRL și maturizarea foliculilor. Creșterea PRL a fost pusă în relație cu creșterea preovulatorie de estrogeni. Tarlatzis și colab., studiind în 1985 compoziția diverșilor hormoni în foliculi stimulați cu HMG care au furnizat ovule fecundabile au găsit valori de E_2 de 727 ± 75 ng/ml, de FSH sub 10 mUI/ml, de LH endogen de 30 mUI/ml, un raport P/E_2 de $9,5 \pm 2,4$, iar concentrația AMPc de 106 ± 15 p mol/ml imediat înainte de ovulație, mai scăzută decît la foliculii mai îndepărtați temporal de ovulație. Această scădere a fost pusă în relație cu ridicarea unei inhibiții determinată de celulele foliculare asupra meiozei (A. Tsafiriri, 1978) și coincide cu desprinderea ovocitului împreună cu corona radiata de istmul cumulusului, fenomen ce precedă ovulația. S-a constatat de asemenea creșterea prostaglandinelor $F_2 \alpha$ și E pe măsură ce foliculii se maturizează, probabil participante la sinteza colagenazei și hialuronidazei cu rol în dehiscența foliculului.

— *Maturizarea foliculului* se asociază ultrastructural cu izolarea spațiului vitelin, formarea membranei pelucida și dezvoltarea proceselor citoplasmatice ale celulelor periovocitare. Spațiul perivitelin este delimitat de membrana plasmatică a ovocitului înăuntru și de membrana plasmică a celulelor coronei radiata înafară și este străbătută de microvilozități ale celor două plasma-membrane. În acest spațiu este eliminat primul globul polar o dată cu ovulația. Membrana pelucida, un produs de secreție al celulelor granuloase, este omogenă spre ovocit și granulară spre celulele foliculare. Spațiul perivitelin este uneori întrerupt de zone

Scanned with OKEN Scanner

în care membrana pelucida vine direct în contact cu membrana vitelină. Procesele citoplasmatice sînt prelungiri emise de celulele granuloase ale coronei radiata care traversează membrana pelucida și spațiul perivitelin prin care migrează produși de secreție ai celulelor foliculare sub formă de vacuole care sînt încorporate de citoplasma ovocitară imediat înainte de ovulație.

4.1.2. OVULAȚIA

Ovulația este *dehiscența foliculului* matur, *eliminarea ovulului* înconjurat de cele 6—8 straturi de celule granuloase care constituie corona radiata și *perfectarea* meiozei.

4.1.2.1. DEHISCENȚA FOLICULULUI

Foliculul ajuns la maturație proemină la suprafața ovarului la un loc numit stigma. Înainte de dehiscență, ovarul care conține foliculul este mai mare și mai intens vascularizat. Stratul tecal apare mai proeminent și mai larg, cu celule tecale mari cu multă citoplasmă, nuclei veziculari și nucleoli proeminenți. Capilarele sînt dilatate. Membrana granuloasă are celulele foliculare parietale de lîngă membrana Slawjansky mai mari și mai depărtate, iar cele dinspre antru mai mici, turtite și cu rare mitoze : la un loc de gituire a cumulusului (istm) are loc separarea cumulusului-corona radiata de peretele folicular și ovocitul înconjurat de corona radiata plutește liber în cavitatea foliculară. Concomitent se perfectează meioza și este eliminat în spațiul perivitelin primul globul polar. Zona stigmei cuprinde numai stratul tecal cu o bogată vascularizație. Foliculul se rupe la stigmă și ovulul înconjurat de corona radiata este eliminat din cavitatea foliculului împreună cu lichidul folicular. Mecanismul dehiscenței foliculului a fost studiat pentru prima oară de L. Ch. de Crespigny (1981), care a urmărit fenomenul la 9 femei voluntare printr-o metodă ultrasonică de sector scanner de mare rezoluție. Autorul a observat că dimensiunile foliculilor preovulatori sînt de 17—25 mm, în medie de 18 mm. La examene repetate înainte de rupere cu 7 ore, nu s-au observat creșteri ale dimensiunilor foliculilor, astfel că și acest argument contravine cu teoria creșterii presiunii intrafoliculare. Obișnuit, golirea foliculului este bifazică, inițial rapidă și apoi mai lentă și mai rar colapsul folicular este rapid. Este posibil ca ovulul să fie eliminat în faza lentă a golirii de lichid și aceasta să aibă loc prin contracția unor fibre musculare netede din peretele folicular sau din ovar. Mai multe studii au demonstrat o creștere importantă a noradrenalinei (NA), care a precedat sau a fost concomitentă cu vîrful preovulator de LH. De asemenea, administrarea unui bolus de 100 μg de LRH duce la o creștere semnificativă de NA și J. Rosner crede că NA poate fi mediatorul ce induce secreția ciclică de LRH care provoacă vîrful de LH sau poate fi consecința stimulării foliculului prin LH ; Y. Kobayashi a arătat pe un model de ovar de iepure perfuzat *in vitro* că NA poate să inducă ovulația independent de maturația foliculului, iar blocarea α-receptorilor cu fenobenzamină sau cu un blocant competitiv, fentolamina, poate opri ovulația spontană sau indusă

Scanned with OKEN Scanner

cu HCG. Este posibil ca NA să joace un rol în fenomenele circulatorii preovulatorii și mai ales în contracția unor fibre musculare netede dovedite că există în teaca externă a foliculilor. Prostaglandinele $F_{2\alpha}$ și E joacă de asemenea un rol în ovulație ; experimental Y. Kobayashi a demonstrat pe ovare de iepure perfuzate blocarea ovulației indusă de HCG și a maturației ovocitelor prin indometacin, un inhibitor al prostaglandin sintetazei. Este posibil ca $PGF_{2\alpha}$ să stimuleze sinteza colagenazei, hialuronidazei, tripsinei și altor peptidaze foliculare, care cresc imediat înainte de ruperea foliculilor. Colagenaza ar avea un rol principal alături de celelalte enzime în ruperea foliculului.

Dehiscența foliculului matur se face cu 12—14 zile înainte de data menstruației care va veni (de exemplu în ziua a 14-a în cicluri de 28 de zile, în a 11-a în cicluri de 24 de zile și în a 20-a în cicluri de 34 de zile). La femei cu cicluri ce se succedă la intervale regulate, durata de viață a corpului galben menstrual este relativ fixă, de 12—14 zile. Stabilirea momentului dehiscenței foliculului este importantă pentru planificarea unei însemințări artificiale sau pentru recoltarea ovulelor apte de a fi fecundate în poliovulații induse cu HMG sau clomid. Mai multe studii au încercat să stabilească intervalul dintre ovulație, debutul vîrfului de LH preovulator și secreția maximă de estrogeni, preovulatorie. Un grup OMS a studiat în 1980 și 1981 relațiile temporale dintre ovulație și modificările preovulatorii de E_2, LH, FSH și P prin prelevări seriate pre- și postovulatorii de probe de sînge pentru determinări RIA și biopsii de foliculi prelevați din ovarele femeilor cu funcție ovariană normală la care s-a planificat o intervenție în perioada periovulatorie. Dehiscența foliculului ar avea loc în medie la 36—38 de ore de la debutul secreției acute de LH (Edwards, 1975 ; Seibel, 1982) sau 32 de ore (grupul OMS) sau cu 16,5 ore față de vîrful maxim secretor de LH și de 15,3 ore față de cel de FSH sau 24 de ore față de vîrful maxim de E_2. Date similare au furnizat și studiile ecografice (J. Vargyas, 1982), care a corelat și valorile plasmatice de E_2 cu numărul foliculilor induși prin suprastimulare cu clomid.

4.1.2.2. CAPTAREA OVULULUI

Ovulul înconjurat de celulele granuloase este captat de fimbrii prin proiecțiuni delicate și mișcări peristaltice estrogen-induse ale ampulei tubare în asociere cu mișcările cililor vibratili tubari, care ating în această fază dezvoltarea și activitatea motorie maximă.

4.1.2.3. MATURAREA OVOCITULUI

Deși s-a susținut că de la debutul profazei meiozei care începe din viața intrauterină (săptămîna a 12-a) și pînă la instalarea ciclurilor ovulatorii ovocitul trece printr-o perioadă de „înghețare", în sensul că rămîne în profaza diviziunii reducționale, există studii care au demonstrat creșterea volumului acestuia, încărcarea cu proteine și diferențierea organitelor citoplasmatice (reticul endoplasmic, aparat Golgi, mitocondrii, corpi multiveziculari, vacuole, lamele anulate). De asemenea s-a constatat densificarea unor microvili emiși de ovocit, ca și prezența unor vacuole

Scanned with OKEN Scanner

de pinocitoză în contact cu prelungirile citoplasmatice ale celulelor foliculare. Ovocitii cresc de la 30—40 μ la 150—200 μ imediat înainte de ovulație. Organitele citoplasmatice se densifică spre periferie, dînd ovocitului aspectul laminat. Densitatea este maximă în zonele în care microvilii ovocitului vin în contact cu prelungirile citoplasmatice ale celulelor foliculare, veziculele de pinocitoză constituind mărturia unor schimburi intense între ovocit și celulele foliculare.

Stimulul de maturizare al ovocitului îl furnizează descărcarea mediociclică de LH, probabil printr-un mecanism AMPc asupra celulelor foliculare sau/și ovocitului. Acest stimul ar îndepărta o influență inhibitorie pe care o au celulele granuloase asupra maturației ovocitare. A fost izolată o polipeptidă cu greutatea moleculară de 2000 de daltoni, răspunzătoare de inhibiția meiozei. Cultivarea celulelor foliculare și apoi adaosul de ovocite previne meioza, iar adăugarea unui ser cu anticorpi preparați împotriva acestei proteine duce la maturizarea ovocitului *in vitro*.

Are loc o încorporare a vacuolelor periovocitare în citoplasma ovocitului. Imediat se declanșează perfectarea diviziunii reducționale (meioza), nucleul trecînd prin etapele de metafază, anafază și telefază. Se formează două celule cu un număr haploid de cromozomi (22+X), dar cu citoplasma inegală, ovocitul de ordinul II care păstrează aproape toată citoplasma celulei mame și primul globul polar care este expulzat în spațiul perivitelin. A doua diviziune de maturare începe imediat după perfectarea meiozei, este de tip diploid și se perfectează abia în momentul fecundației. Temporal, meioza precedă cu 2—4 ore dehiscența foliculului, iar ovulele eliminate spontan sau extrase cu laparoscopul sau puncția foliculilor sub ecograf și care sînt fecundabile *in vitro* se găsesc în metafaza II a celei de a doua diviziuni de maturație.

4.1.3. LUTEINIZAREA FOLICULULUI ȘI FORMAREA CORPULUI GALBEN

Luteinizarea foliculului, care constă în încărcarea cu lipoizi a celulelor poliedrice din teaca internă, începe încă înainte de dehiscența foliculului și este răspunzătoare de creșterea preovulatorie a progesteronului plasmatic. Formarea și definitivarea structurală a corpului galben are la bază studiile lui Corner, care definește histologic modificările standard în gradele 1—5. Evoluția corpului galben cuprinde o fază de formare, una de activitate și a 3-a de luteoliză.

• După eliminarea lichidului folicular și complexului ovocit-corona radiata, pereții foliculului se retractă prin plicaturarea membranei granuloase, iar în teaca internă au loc rupturi capilare, care generează o hemoragie intercelulară. Celulele tecii interne sînt variate, unele încă mari, cu citoplasmă abundentă luteinizată și nucleu vezicular, în timp ce altele apar contractate și în degenerescență. Capilarele sînt proeminente, congestionate și cuprind arii de extravazare de hematii. Membrana bazală Kolliker-Slawjansky este fragmentată și în dezintegrare. Celulele membranei granuloase sînt dispersate și dezorganizate și unele plutesc liber în

Scanned with OKEN Scanner

cavitatea foliculului, care este umplută cu un dop fibrinohematic. Aceste modificări au loc în primele 24 de ore după ovulație.

• În următoarele 24 de ore stratul tecal devine nedistinct, cu celule rău definite. Capilarele sînt abundente și au pătruns în partea internă a stratului granulos. Membrana bazală Wolliker-Slawjansky a dispărut. Celulele granuloase din această zonă sînt largi, cu citoplasmă eozinofilă și nuclei veziculari și încep să se încarce cu lipide cu caracteristici ale celulelor luteale incipiente. În zona fostului antru se văd hematii libere, detritusuri celulare și material fibrinos. Mitozele sînt peste tot rare.

• În ziua a 3-a după ovulație, mai pot fi încă recunoscute celulele din teaca internă. Corpul galben în formare cuprinde celulele mari, aranjate difuz, cu citoplasma eozinofilă și cu vacuole, cu nuclei veziculari și nucleoli proeminenți. Capilarele au pătruns mai adînc, dar încă nu au atins cavitatea foliculară în care se mai văd încă hematii și material fibrinos, dar mai puține detritusuri celulare.

• În ziua a 4-a după ovulație structura corpului galben este mai organizată. Celulele apar mai uniform cu nuclei veziculari și nucleoli proeminenți. Capilarele s-au extins pînă aproape de cavitatea corpului galben care conține cheaguri mici sangvine.

• Din ziua a 5-a pot fi din nou recunoscute grupuri de celule tecale mici în partea externă a corpului galben, alături de capilare, cu citoplasmă densă și nuclei denși, ovali. Celulele corpului galben sînt aranjate în mozaic, sînt largi și au nuclei veziculari cu nucleoli proeminenți. Capilarele sînt extinse pînă la cavitatea centrală, care este căptușită de un strat de fibroblaști.

• În ziua a 8-a de la ovulație corpul galben atinge dezvoltarea maximă cu stratul granulos colorat galben caracteristic.

Se mai discută și astăzi originea celulelor luteinice ale corpului galben : celulele granuloase (concepția cea mai acceptată), celulele tecii interne sau ambele.

Modificările organitelor celulare apar și se desăvîrșesc o dată cu maturizarea celulelor luteale. Se dezvoltă reticulul neted și rugos, mitocondrii cu sisteme complexe de criste, ribozomi liberi și legați de membranele reticulului endoplasmic. Aparatul Golgi se hipertrofiază și are loc o acumulare progresivă de vacuole cu lipide. Ch. V. Rao a demonstrat cu un HCG marcat că acesta se fixează pe receptorii multipli ai corpilor galbeni (nuclei, plasmă, membrane, mitocondrii-lizozomi, reticul endoplasmic și fracțiunile combinate Golgi) care sînt proteine, deoarece dispar după digestia de tripsină.

Durata relativ fixă de viață (de 10—12 zile) a corpului galben menstrual numit de unii și progestativ are de fapt variații individuale care pot fi identificate prin determinări RIA de LH și de progesteron plasmatic. La om au fost puse în evidență unele insuficiențe de corp galben adesea asociate cu sterilitate sau avorturi precoce. Spre deosebire de unele animale la care PRL este luteotrof, la om secreția crescută de PRL se asociază adesea cu o insuficiență de corp galben.

Dacă nu s-a instalat o sarcină, corpul galben începe să regreseze în zilele 10—12 de la ovulație. Celulele luteinice degenerează, nucleii suferă procese de picnoză și carioliză și citoplasma degenerescență hia-

Scanned with OKEN Scanner

lină. Celulele tecale mai persistă un timp perivascular, dar teaca este invadată progresiv de țesut conjunctiv fibros.

Se formează în cele din urmă un corp albicans, stigmat conjunctiv cicatriceal, martor al existenței corpului galben, deși uneori corpii progestativi pot să dispară din ovare fără să lase urme.

Mecanismul luteolizei nu este prea bine cunoscut. C. Sotrel sugerează că luteoliza ar fi indusă de estrogeni prin intermediul sintezei intraovariene de $PGF_2\alpha$, care ar scădea capacitatea de fixare a LH pe receptorii celulelor luteinice și ar crește GMPc în dauna AMPc. Printr-un efect rapid $PGF_2\alpha$ ar bloca fixarea LH pe receptori și printr-altul mai lent ar determina și o blocare a activării adenilciclazei de către complexul LH — Re. Este posibil ca creșterea GMPc să modeleze activitatea AMPc din celulele luteale și să ducă la scăderea ratei secreției de progesteron.

4.1.4. ATREZIA FOLICULARĂ

Atrezia folliculară începe încă din viața embrionară, multiplicarea ovogoniilor fiind asociată cu degenerescența unora din acestea și a ovocitelor, încît după profaza meiozei, din numărul lor de 5 milioane la fătul din luna a V-a de sarcină mai persistă la naștere 1—2 milioane. Degenerescența ovocitului survine prin autoliză și celulele foliculare dispar fără urme în stroma ovariană.

De la naștere pînă la pubertate acest proces de degenerescență continuă și interesează foliculii primordiali.

În perioada de activitate genitală atrezia foliculilor primari are loc prin hialinizarea și crenelarea zonei pelucida, nucleul ovocitului (vezicula germinativă) suferă un proces de liză a cromatinei și oul este invadat de celule rotunde, iar epiteliul folicular suferă modificări necrobiotice. În foliculii mai dezvoltați cu antru, atrezia începe cu resorbția lichidului folicular și cudarea pereților foliculari. Straturile tecal și granulos sînt înlocuite de țesut conjunctiv fibros împreună cu ovocitul și cumulus proliger. Cicatricea poate să persiste lungi perioade și este cunoscută de histologi sub denumirea de *corpus fibrosum* sau *corpus atreticum*. La foliculii chistici mai mari nu are loc o regresiune completă ; ei pot să persiste perioade îndelungate ; acest fenomen este mai frecvent în sindromul de ovare sclerochistice, în care nu apare ovulația, dar este prezent și la ovarele normale.

De fapt majoritatea foliculilor suferă procese de degenerescență și de atrezie, dar tecile interne ale foliculilor cavitari sînt principala sursă de hormoni androgeni ovarieni și membrana lor granuloasă sintetizează estrogeni ; atrezia acestor foliculi pare să fie dependentă, așa cum s-a mai arătat, de lipsa stimulării optime prin FSH în timpul dezvoltării lor, de un mediu intrafolicular (nepotrivit în ceea ce privește raportul androgeni/estrogeni), de dezvoltarea nesincronă a receptorilor pentru FSH și LH și de acțiunea proteinei sau proteinelor reglatoare ale foliculogenezei. Schema de pe figura 34 rezumă posibilitățile evolutive ale foliculilor ovarieni.

Scanned with OKEN Scanner

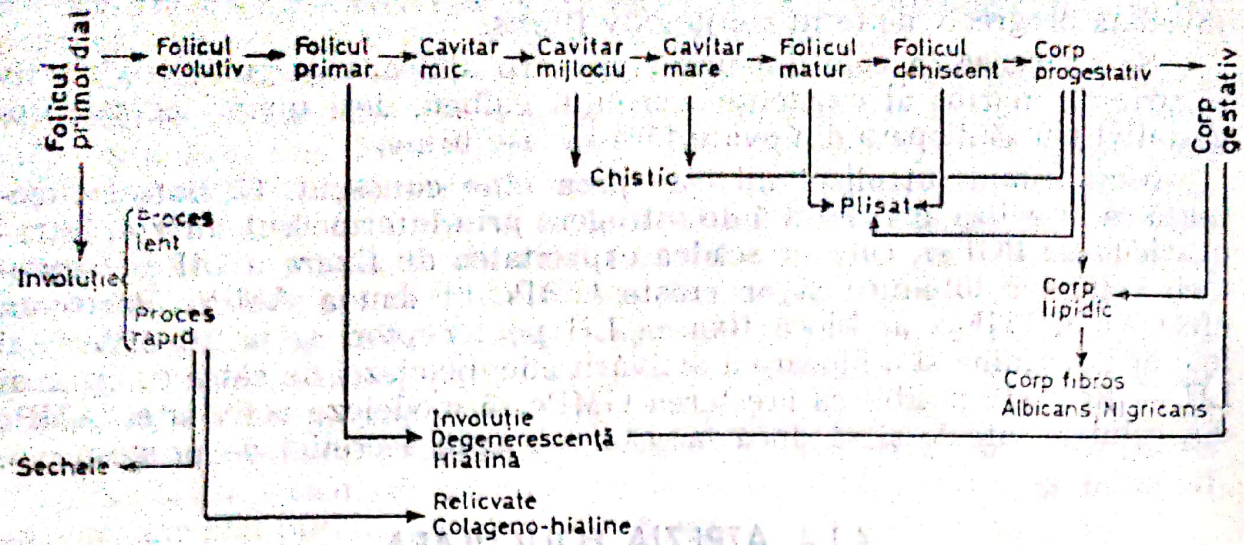


Fig. 34. Modalităţi evolutive ale foliculilor.

4.2. FUNCŢIA HORMONALĂ

Ovarele femeii adulte sintetizeaeză şi elibereaeză în circulaţie hormoni steroizi estrogeni (C 18), progesteron (C 21) şi androgeni (C 19). Mecanismele de sinteză hormonală nu sînt esenţial deosebite între ovare şi alte glande endocrine (testicul, suprarenale, sinciţiu placentar), elibe-rarea unuia sau altuia din hormonii steroizi fiind dependentă de prezenţa precursorilor şi concentraţia predominantă a diferitelor enzime participante la lanţul steroidogenetic.

Ovarele secretă şi hormoni proteici şi anume : a) *inhibina*, o polipeptidă produsă de celulele granuloase care ar exercita un feedback negativ asupra secreţiei de FSH (care a fost sigur dovedită că este secretată de celulele Sertoli ale testicului), b) şi *relaxina* sau/şi URF (uterus relaxing factor), secretat şi de placentă, polipeptid cu rol în relaxarea articulaţiilor pelviene, colului şi miometrului în sarcină printr-un efect direct de depolimerizare a glucoproteinelor şi indirect, de potenţare a acţiunii progesteronului.

4.2.1. STEROIDOGENEZA OVARIANĂ

În ovare, structurile anatomice care produc în mod predominant hormoni steroizi sînt : foliculii ovarieni, care produc prin teaca internă precursori androgeni care sînt convertiţi de teaca granuloasă în estrogeni, corpul galben şi teaca luteinizată pentru progesteron şi glanda „interstiţială", formată din elementele celulare ale foliculilor degenerativi şi atretici, precum şi celulele hilare (Berger) pentru androgeni.

Precursorul hormonilor sterolici este colesterolul metabolic şi alimentar. Într-o mai mică măsură ovarul, ca şi alte glande endocrine, poate sintetiza hormoni steroizi din molecule mici de acetat printr-un lanţ sintetic complicat, avînd ca intermediari mevalonatul, aqualenul, lanosterolul şi colesterolul.

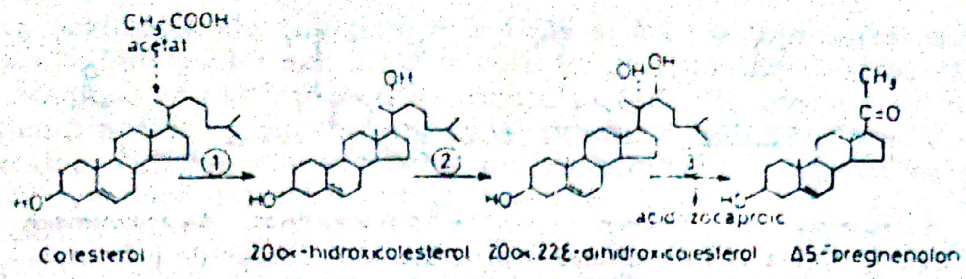


Fig. 35. Sinteza Δ 5-pregnenolonei din colesterol. Enzimele :
1) 20 α-hidroxilază ; 2) 22 β-hidroxilază ; 3) 20, 22 desmolază.

Din colesterolul esterificat celular este furnizat colesterolul liber printr-o colesterolesterază care este stimulată de LH prin intermediul AMPc. Colesterolul liber este transportat în mitocondrii, unde începe steroidogeneza. Clivarea catenei laterale a colesterolului cu eliberarea unei molecule de acid izocaproic are loc sub acțiunea enzimelor 20 α-hidroxilaza, 22ε-hidroxilaza și 20—22-desmolaza ; se formează doi produși intermediari, 20 α-hidroxicolesterolul și 20 α, 22 ε-dihidroxicolesterolul, din care prin ruperea lanțului lateral dintre carbonii hidroxilați se formează Δ_5 pregnenolona, compus C 21, care este lipsit de activitate hormonală, dar constituie pivotul din care se sintetizează ceilalți hormoni steroii activi. Sinteza pregneolonei din colesterol se desfășoară sub influența LH prin intermediul AMPc și necesită NADPH și oxigen molecular. J. Carnegie consideră că participă și un mecanism Ca^{++}-calmodulin în captarea mitocondrială și în secvențele ulterioare ale sintezei pregnenolonei (fig. 35).

Convertirea în continuare a pregnenolonei se face pe două căi :

• *Calea* Δ_5, specifică tecilor interne, prin care pregnenolona este convertită prin 17 α-hidroxilază în 17 α-hidroxipregnenolonă, prin 17—20 desmolază în dehidroepiandrosteron (DHEA) și prin complexul enzimatic 3 β-hidroxisteroid dehidrogenază și Δ 4—5 izomerază în Δ_4 androstendion. Transformarea pregnenolonei în androstendion se petrece în reticulul endoplasmic neted al celulelor tecale sub influența LH, prin intermediul AMPc și are cofactor NADPH (fig. 36).

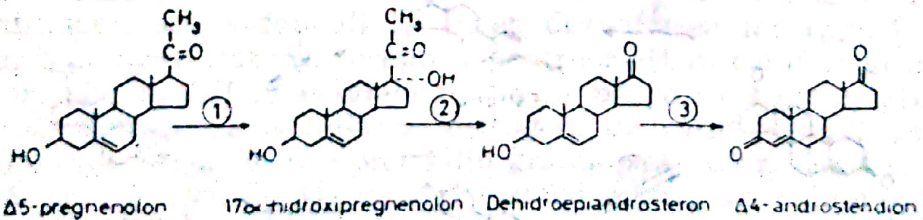


Fig. 36. Calea Δ 5 de sinteză a Δ 4-adrostendion din pregnenolonă. Enzimele :
1) 17 α-hidroxilază ; 2) 17, 20-desmolază ; 3) 3 β-hidroxisteroid dehidrogenază și 4-5-izomerază.

Scanned with OKEN Scanner

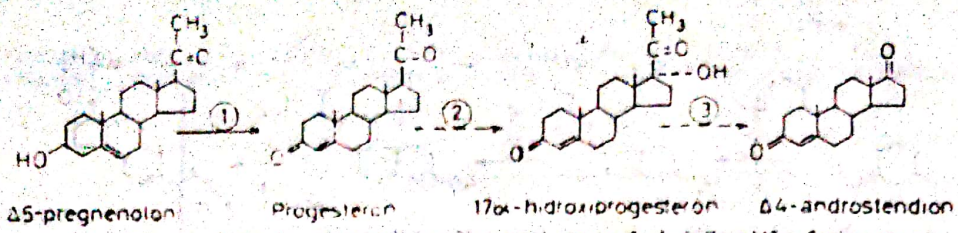


Fig. 37. Calea Δ 4 de sinteză a progesteronului (săgeţile întrerupte indică limitarea steroidogenezei prin concentraţie enzimatică scăzută). Enzimele :

1) 3 β-hidroxisteroid dehidrogenază şi Δ 4-5-izomerază ; 2) 17 α-hidroxilază ; 3) 17-20-desmolază.

• *Calea* Δ_4 specifică celulelor granuloase (in vitro) şi luteale transformă Δ_5 pregnenolona prin 3 β-hidroxisteroid dehidrogenază şi Δ_{4-5} izomerază în progesteron ; acesta este transformat prin 17 α-hidroxilază în 17 α-hidroxiprogesteron şi prin 17—20 desmolază în Δ_4 androstendion (fig. 37).

Sinteza hormonilor estrogeni (C 18) din Δ_4 androstendion are loc sub influenţa a două grupe enzimatice : a) 17 β-hidroxisteroid dehidrogenaza, care transformă grupul cetonic de la C 17 în radical hidroxi ; reacţia este reversibilă şi duce la sinteza testosteronului din androstendion şi a estradiolului (E_2) din estronă (E_1) ; şi b) „enzimele de aromatizare" sau „aromataza", care induc aromatizarea inelului A al moleculei sterolice şi elimină grupul metil de la C 19, ducînd la sinteza estronei din Δ_4 androstendion şi estradiolul din testosteron (fig. 38).

Studii *in vitro* cu precursori marcaţi ai steroidogenezei pe celule tecale, granuloase şi luteinice au arătat că teaca internă este lipsită de enzimele de aromatizare şi deci nu poate sintetiza estrogeni din precursori androgeni ; de asemenea are o concentraţie scăzută de 17 β hidroxisteroid dehidrogenază şi transformă puţin androstendion în testosteron şi estronă în estradiol. Celulele granuloase au din abundenţă enzimele de aromatizare şi 17 β hidroxisteroid dehidrogenază şi pot transforma precursorii androgeni în estrogeni şi estrona în estradiol. Dar celulele granuloase şi luteinice ale corpului galben sînt lipsite (sau au o concentraţie redusă de 17 α-hidroxilază şi 17—20 desmolază şi nu pot converti progesteronul în precursori androgeni pentru sinteza estrogenilor ; corpul galben, prin celulele luteinice, eliberează direct în torentul circulator progesteronul. Studiile lui C. Readhead şi colab. (1983), care au urmărit acti-

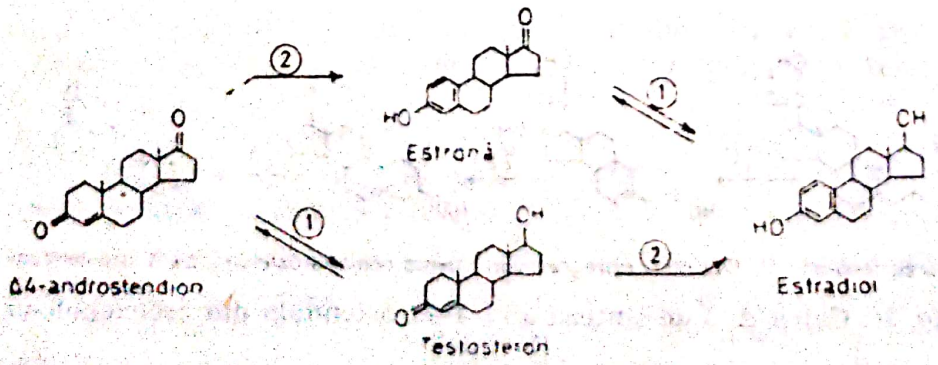


Fig. 38. Sinteza hormonilor estrogeni. Enzimele :

1) 17 β-hidroxisteroid dehidrogenază ; 2) aromatază.

Scanned with OKEN Scanner

vitatea enzimelor steroidogene 3 β HDS și Δ 4—5 izomeraze care transformă Δ 5 hidroxisteroizii în Δ 4 cetosteroizi, au demonstrat că activitatea acestor enzime este foarte scăzută în foliculii mici, crește progresiv în foliculii mijlocii și mari, principalul produs fiind androstendionul. Cum aceste două enzime convertesc și pregnenolona în progesteron pe calea Δ 4, potrivit părerii acestor autori, aceste enzime ar avea o afinitate mult mai scăzută pentru pregnenolonă decît DHEA, fapt care ar explica sinteza predominantă de androstendion, substratul sintezei de estrogeni în membrana granuloasă din foliculii mici și mijlocii. Abia la foliculii preovulatori și ovulatori, cînd crește și mai mult activitatea acestor enzime, începe și apoi devine predominantă conversiunea directă a pregnenolonei în progesteron pe calea Δ4.

Mai multe studii efectuate în ultimii ani (1982—1986) de G. di Zarega, M. Chicz, D. Battin, F. Montz, T. Ono și alții au dus la izolarea unei proteine reglatoare a foliculo- și steroidogenezei. Această proteină este produsă de celulele granuloase și secretată în lichidul folicular și ar menține dominanța foliculului preovulator asupra celorlalți foliculi și explică dezvoltarea numai unui singur folicul la om și a unei anumite proporții la alte mamifere (porc). Această proteină reglatoare care nu inhibă secreția de FSH și este deci diferită de inhibină, are următoarele acțiuni : scade nivelurile de estradiol ; întîrzie maturarea foliculară și determină anovulație sau disfuncție luteală la maimuțe cu titruri de gonadotropine normale ; scade receptorii de LH și de HCG ai celulelor granuloase și răspunsul la AMPc al acestor celule la stimularea cu FSH. Pe studii *in vitro* inhibă activitatea aromatazei microsomale și 3 β hidroxisteroid dehidrogenazei, scăzînd astfel sinteza și secreția de progesteron de către celulele granuloase, precum și conversiunea precursorilor androgeni în estrogeni, explicînd astfel atrezia foliculilor cu antru în prezența acestei proteine și a unui exces de androgeni.

4.2.2. DINAMICA FOLICULOGENEZEI ȘI STEROIDOGENEZEI OVARIENE

Dezvoltarea foliculilor pînă la stadiu preantral este independentă de hormonii gonadotropi. Din stocul de foliculi primordiali se dezvoltă valuri de foliculi pînă la stadiul preantral și cei mai mulți suferă procese de atrezie dacă nu sînt expuși la niveluri potrivite de FSH. Cînd o cohortă de foliculi este expusă unor niveluri potrivite de FSH ca cele ce se întîlnesc în faza foliculară incipientă a ciclului și nivelurile de FSH cresc în continuare, acești foliculi își încep dezvoltarea lor rapidă. Foliculul cel mai bine dezvoltat are receptori pentru FSH în celulele granuloase și receptori pentru LH în celulele tecale în proporții optime. FSH induce formarea antrului și secreția de estrogeni de către celulele granuloase. FSH și estrogenii cresc receptorii din granuloasă pentru FSH și din teaca internă pentru LH. În teoria celor două tipuri de celule („two cells theory"), teaca internă secretă androgeni ca răspuns la LH, în special Δ-4-androstendion din pregnenolonă pe calea Δ-5 ; androstendionul difuzează în lichidul folicular, de unde este aromatizat de celulele granuloase în estradiol (fig. 39).

Scanned with OKEN Scanner

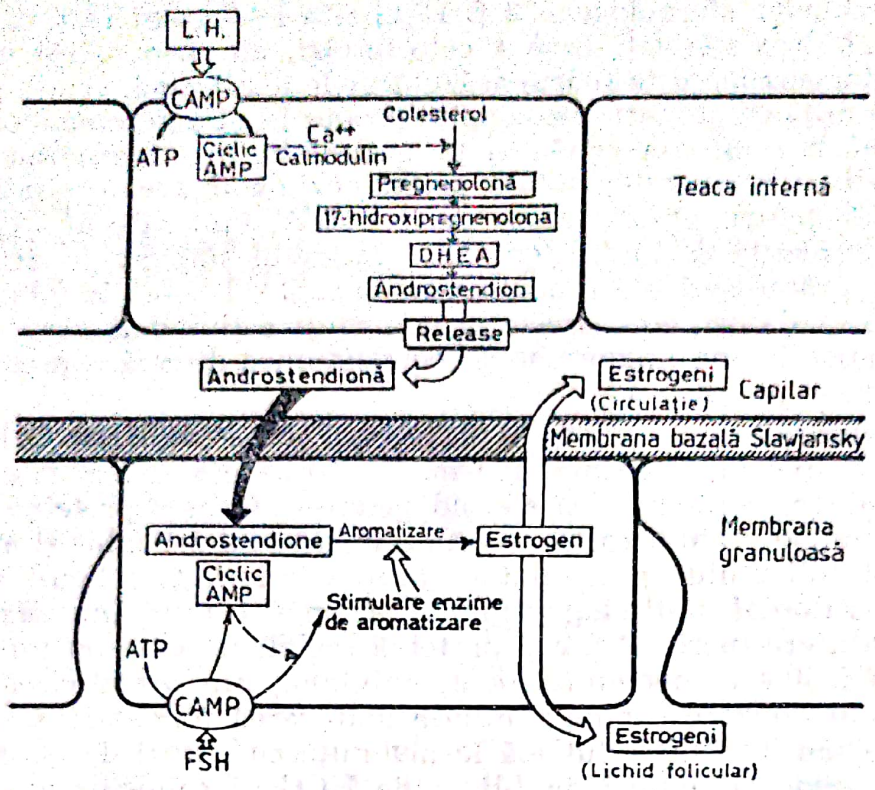


Fig. 39. Sinteza de estrogeni conform teoriei „celor două tipuri de celule" (Erickson, 1978).

Estradiolul amplifică fixarea FSH pe receptorii celulelor granuloase, crescînd și mai mai mult producerea de estradiol. Creșterea E_2 inhibă direct printr-un feedback negativ sau prin inhibină secreația de FSH și astfel împiedică recrutarea altor foliculi pentru dezvoltare. Selectarea foliculului destinat să devină matur este dependentă de un raport potrivit între androgeni și estrogeni în lichidul folicular și de sinteza proteinei reglatoare a foliculogenezei. Această proteină inhibă maturizarea altor foliculi în creștere prin reducerea activității aromatazei și 3 β-steroid dehidrogenazei. Acești foliculi vor fi destinați atreziei în diferitele lor stadii de dezvoltare. Maturizarea foliculului, probabil dependentă de o creștere critică a nivelului de estradiol, determină efectul de feedback pozitiv asupra hipotalamusului sau/și hipofizei cu eliberarea ciclică de LRH și consecutiv și de LH a cărei sinteză a crescut și sub influența estrogenilor. Secreția ciclică de LH este însoțită și de o creștere a catecolaminelor și prostaglandinelor E și $F_{2\alpha}$, care induc împreună maturația ovocitului de la profaza primei diviziuni reducționale pînă la expulsia primului globul polar, luteinizarea tecii interne, dehiscența foliculului și transformarea celulelor granuloase în celule luteinice. Teaca luteinizată preovulator începe să secrete progesteron, iar luteinizarea celulelor granuloase deschide rapid producerea de progesteron pe calea Δ_4 din pregnenolonă sub influența 3-β-hidroxisteroid dehidrogenazei și Δ-4-5-izomerazei, care au crescut mult; este posibil ca și scăderea bruscă a estrogenilor și androgenilor din mediul folicular, precum și a proteinei reglatoare să intervină în creșterea ra-

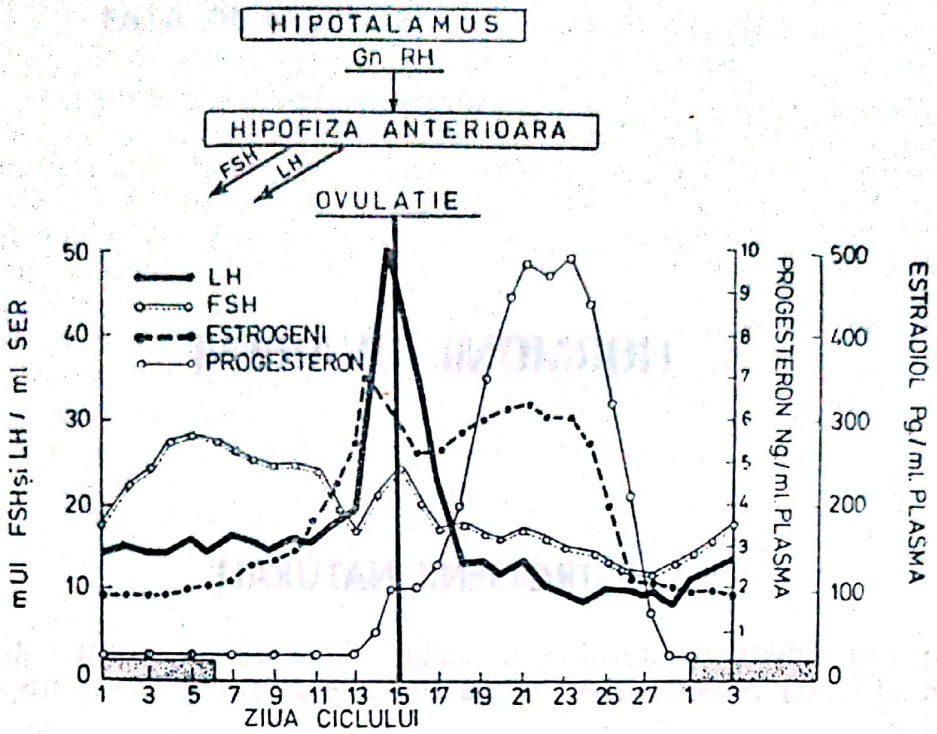


Fig. 40. Nivelurile plasmatice ale gonadotropinelor și steroizilor ovarieni în ciclul menstrual normal (M. L. Taymor).

pidă a secreției de progesteron. Activitatea corpului galben este dependentă de LH, a cărui secreție postovulatorie scade mult din cauza depleției indusă de LRH, a rezervoarelor de sinteză și stocaj hipofizare din perioada preovulatorie. Mai este însă prezentă o secreție de LH, suficientă pentru menținerea activității corpului galben. Într-adevăr, cu LH sau HCG se pot corecta insuficiențe luteale, precum și prin bromcriptină, ce împiedică acțiunea PRL în exces care este luteolitic. Dacă nu a avut loc fecundația, corpul galben menstrual (progestativ), care atinge maximum de dezvoltare după 7—8 zile de la ovulație, începe să scadă în activitate; consecutiv scade producția de estrogeni și progesteron, permițînd astfel creșterea secreției de FSH, care începe recrutarea unei noi cohorte de foliculi destinați dezvoltării ciclului menstrual următor.

Pe fig. 40 se vede secvențializarea evenimentelor hormonale ce duc la maturarea foliculilor ovarieni, formarea corpului progestativ și involuția acestuia în timpul unui ciclu menstrual.

Scanned with OKEN Scanner

5. HORMONII OVARIENI

5.1. ESTROGENII NATURALI

Cuprind substanțe steroide și nesteroide, care au drept acțiune comună modificări proliferative în tractusurile genitale feminine ale vertebratelor.

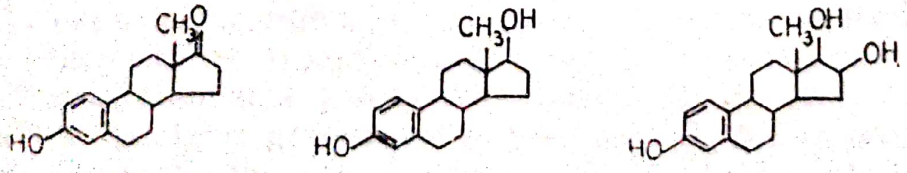
Estrogenii naturali principali la femeie sînt C-18-steroizi și cuprind 17-β-estradiolul, estrona și estriolul ; primul constituie produsul principal de secreție al ovarului și ultimul al placentei. Structura lor chimică este arătată pe fig. 41.

Cu metode izotopice au fost identificați 20 de metaboliți intermediari ai estrogenilor din grupele 16 oxigenați, substituiți la C_2, C_6 C_{11} și C_{15}. E. Diczfalusy și colab. au inventariat 75 de estrogeni naturali.

5.1.1. SINTEZA HORMONILOR ESTROGENI

Are loc la femeia adultă în primul rînd în foliculii ovarieni și corpii progestativi, iar în sarcină în sincițiul placentar. Căile de sinteză ovariană au fost descrise la capitolul steroidogenezei ovariene. Figura 42 rezumă căile pe care are loc această sinteză din precursorii androgeni.

În afara concentrațiilor plasmatice și din alte produse biologice (lichid folicular, bilă, urină, scaun etc), au fost folosiți parametri importanți pentru evaluarea unei funcții normale ovariene și anume : *rata de secreție* care evaluează contribuția unei glande la concentrația totală sangvină a hormonului ; ratele de producție ce traduc concentrația totală din sînge a hormonului, indiferent de sursă ; rata clearancelui metabolic care traduce volumul de sînge care este depurat de hormon în unitate de timp.



Estrona (E_1) Estradiol (E_2) Estriol (E_3)

Fig. 41.

Scanned with OKEN Scanner

8417/1

5.1.2. RATA DE SECREȚIE

Este inegală de-a lungul ciclului menstrual avînd un vîrf preovulator și altul în faza luteală medie și este inegală între cele două ovare. Ovarul cu foliculul matur și cu mai mulți foliculi pe cale de creștere, mijlocii și mari, produce o cantitate mai mare de estrogeni. În poliovulații induse cu clomid sau HMG rata de secreție și de producție este în directă relație cu foliculii preovulatori și este oglindită de concentrațiile plasmatice, care însumează efortul secretor al fiecărui folicul matur. În ovulațiile spontane, ratele de secreție măsurate din sîngele venos ovarian sînt de 60—200 μg/zi în faza foliculară, de 300—600 μg/zi în timpul vîrfului de secreție maximă preovulatorie și de 150—300 μg/zi în faza luteală. Rata de producție a androstendionului, principalul precursor al estrogenilor este de 3,4 mg/zi fără variații importante în timpul ciclului, iar a testosteronului a fost apreciată la 0,4—1,7 mg/zi.

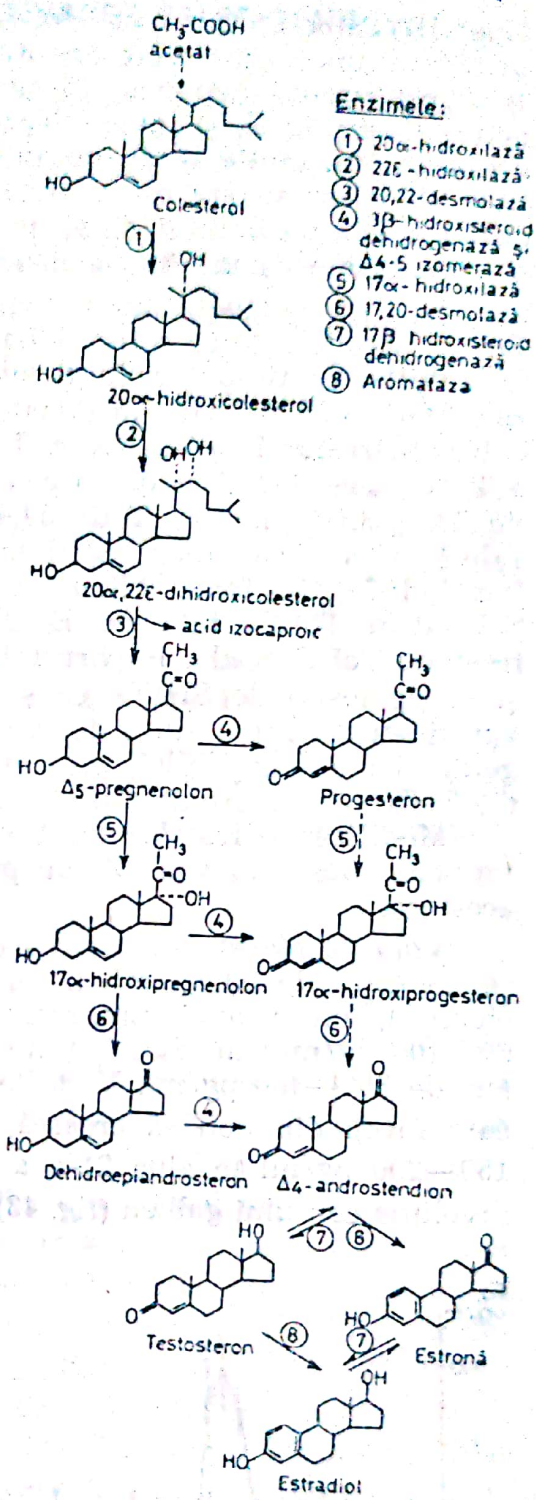


Fig. 42. Etapele sintezei ovariene a sterolilor sexuali (E. Lacroix și I. Leuren).

5.1.3. FORMELE CIRCULANTE

Estradiolul se găsește în plasmă sub o formă liberă care constituie fracțiunea activă a hormonului și sub o formă legată de o globulină plasmatică, SHBG (sex hormone binding globuline) sau TeBG (testosteron-estradiol binding globuline). Această globulină este sintetizată de ficat sub influența hormonilor estrogeni naturali, etinil-estradiolului și a hormonilor tiroidieni. Testosteronul, care este de asemenea transportat în sînge și de această globulină are o afinitate mai mare decît estradiolul pentru TeBG. În sarcină și în terapia estrogenică la femei în postmenopauză se constată creșterea SHBG sub influența estrogenilor. Deficitul de sinteză hepatică de TeBG și de glicuronoconjugare ar explica la o rată de secreție normală a E_2 manifestările de hiperstrogenie în insuficiențele hepatice (sindrom

Scanned with OKEN Scanner

Huet-Herschberg). Au fost avansate și unele ipoteze privind creșterea incidenței unor neoplasme estrofen-dependente ca cel endrometrial printr-o insuficiență hepatică de sinteză de SHBG cu creșterea fracțiunii active libere de E_2 și invers, TeBG ar proteja estradiolul de inactivarea hepatică. Mai multe studii de anticorpi monospecifici contra determinanților SHBG ar sugera că această globulină ar contribui la penetrația celulară a estradiolului și ar putea explica valorile crescute de TeBG în carcinoame de sîn estrogen-dependente (Namkung, 1982).

Au fost efectuate studii pentru a se urmări dacă efectele steroizilor pe organele țintă reflectă balanța E_2/T sau efectele individuale ale hormonilor în timpul ciclului mestrual sau diferite afecțiuni (de exemplu SOP) sau terapii hormonale (mai ales cu CO). Au fost efectuate determinări ale T și E_2 libere, T legat de TeBG, capacitatea de fixare a T de către TeBG și de alte albumine. Valorile de E_2 legat au fost de 38,9±3,8%, pentru T de 54,4±4,1%. Proporția E_2/T liberi este paralelă cu a hormonilor legați la femei normale cu ovulații. (T. Motohashi, 1979). La femei hirsute însă crește T liber și scade procentul de T legat de TeBG, față de E_2 liber, care crește de asemenea, dar E_2 fixat de TeBG scade. Raportul E_2/T scade atît la hormonii liberi, cît și la cei legați de SHBG, ca și al concentrațiilor lor totale. Mai mulți autori au definit o stare de creștere a TeBG ca o stare de hiperestrogenie și scăderea TeBG, prin afinitatea mai mare a T față de E_2 pentru TeBG, ca o stare de hiperandrogenie.

Modificările fracțiunilor libere și legate ale estrogenilor și progestativelor sintetice din CO ar putea explica unele efecte adverse ale acestora.

Valorile plasmatice ale E_2 la determinări RIA controlate zilnic arată concentrații de 50 pg/ml în faza estrogenică incipientă (zilele 5—9 ale ciclului), cresc apoi progresiv în faza foliculară medie la valori de 60—100 pg/ml ; imediat înainte de vîrful de LH, E_2 crește brusc la valori de 300—450 pg/ml. Valorile scad rapid imediat după ovulație, după care încep din nou să crească, atingînd un al doilea vîrf secretor de 150—200 pg/ml în ziua 21-a a ciclului ; scad apoi progresiv o dată cu involuția corpului galben (fig. 43).

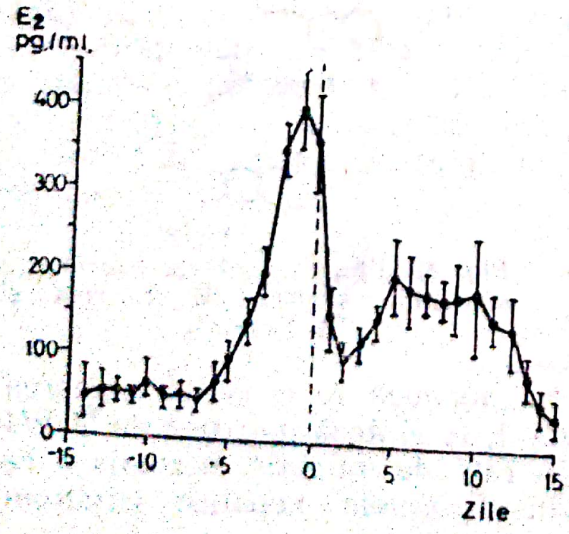


Fig. 43. E_2 plasmatic în ciclul ovarian (reperul O_2 corespunde vîrfurilor preovulator de LH).

Scanned with OKEN Scanner

5.1.4. METABOLISMUL ȘI INACTIVAREA ESTROGENILOR

Estradiolul și estrona sînt interconvertibile în ficat și diferitele țesuturi cu 17-β-hidroxisteroid dehidrogenaza. Transformarea estronei în estriol este ireversibilă, speficică ficatului și ar constitui și o cale metabolică de utilizare la nivelul receptorilor :

Estradiolul ⇄ estrona ⇄ 16 cetosterona → 16 cetoestriol → estriol.

Ficatul și în mai mică măsură rinichiul intervin în metabolismul și inactivarea estrogenilor prin sulfo- și mai ales glicuronoconjugare, cu formare de esteri hidrosolubili, care sînt eliminați prin urină. Au fost identificați metaboliți ca cei hidroxilați la pozițiile 2, 6, 11 și 15, 16 oxigenați și metoxiderivați ; aceste reacții se petrec mai ales în ficat, dar pot avea loc și în alte țesuturi. Acești produși sînt mai puțin activi sau inactivi și transformarea E_2 în acești metaboliți este considerată forma de inactivare și detoxifiere. La o administrare de estrogeni marcați se poate identifica o radioactivitate și în bilă, o parte din estrogenii secretați în bilă fiind reabsorbiți prin circulația portă și participă la un circuit enterohepatic sau sînt inactivați de flora intestinală și eliminați prin fecale. Estrogenii pot fi eliminați și printr-o secreție activă în tubul digestiv. La un experiment cu E_2 marcat nu toată radioactivitatea administrată este recuperată ; se pare că o parte din estrogeni sînt metabolizați în produși necunoscuți sau sînt stocați în țesutul gras. După menopauză, o dată cu încetarea funcției ovariene, dar și înainte de aceasta, ficatul și țesuturile, mai ales cel gras, care are aromatază, sînt capabile să transforme androgenii aromatizabili în estrogeni și anume androstendionul de proveniență suprarenală în estronă și testosteronul în estradiol, furnizînd astfel o explicație a frecvenței crescute a adenocarcinomului endometrial la femei obeze.

Eliminările urinare, cuprind 20—30% din totalul de estrogeni produși. Metodele chimice (Brown, 1955) arată o creștere a estrogenilor înainte de vîrful preovulator de LH (40—60 μg/24 ore) și a doua la mijlocul fazei luteale (20—30 μ/24 ore). F. Stanczyk și colab. au determinat în 1980 la 7 femei normale prin RIA din urina de 24 de ore și de noapte eliminările celor mai importanți estrogeni glicuronoconjugați : E_1—G, E_2—3 G, E_2—17 G, E_3—3 G, E_3—16 G și eliminările de pregnandiol 3 α-glicuronid (Pg—3G), pe care le-au corelat cu determinările zilnice plasmatice de E_2, LH și P. Tipurile de excreții urinare, mai ales pentru E_2—17 G, au fost similare cu cele plasmatice (fig. 44).

Proporțiile fracțiunilor principale glicuronoconjugate de estrogeni și eliminate prin urină sînt : E_1—G de 20%, E_2—3 G de 20%, E_2—17 G de 30%, E_3—3 G de 8% și E_3—16 G de 20%. Derivații 16 ceto și 2 metoxiestrogeni se găsesc în urină sub 5%.

Scanned with OKEN Scanner

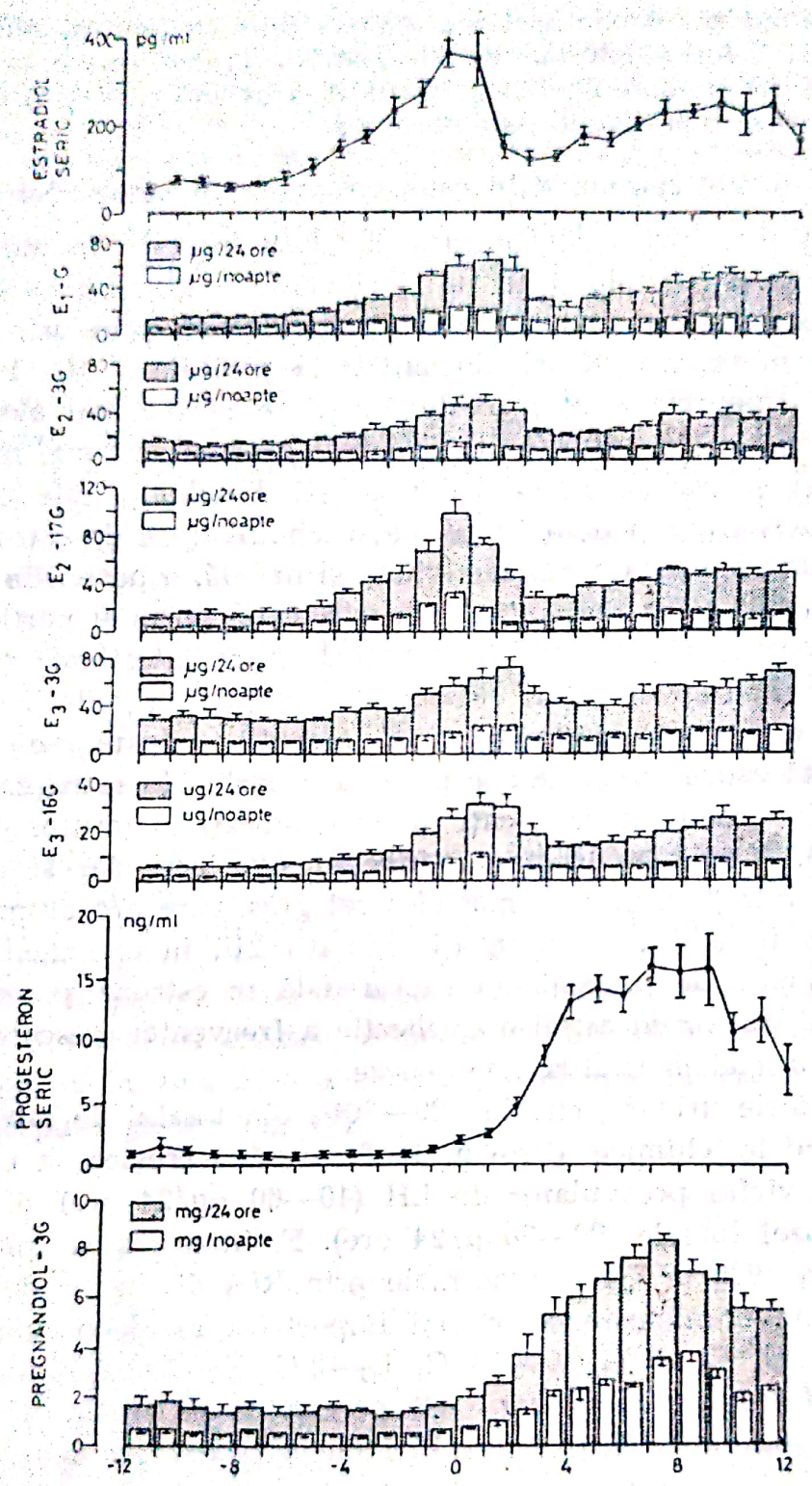


Fig. 44. Valorile urinare (X+ES) pe 24 de ore și din timpul nopții ai principalilor metaboliți glicurono-conjugați ai estrogenilor și de pregnandiol, raportate la valorile serice de E_2 și P (F. Stanczyk și colab.).

Scanned with OKEN Scanner

5.1.5. MECANISMUL DE ACȚIUNE

În prezent este în general acceptat că hormonii steroizi — estrogenii, progesteronul, androgenii, gluco- și mineralocorticoizii — au un mecanism de acțiune asemănător asupra țesuturilor țintă. Spre deosebire de hormonii proteici și de neurotransmițători, care se fixează pe sediile acceptoare ale plasmei membranelor celulare și au un efect biologic printr-un mecanism adenilciclază-AMPc sau GMPc, hormonii steroizi se fixează pe receptori specifici proteici citosolici și nucleari, inducînd modificări caracteristice în celulele țintă. Numeroase studii au demonstrat că prezența receptorilor proteici este o condiție obligatorie pentru acțiunea unui hormon steroid ; în lipsa acestora celula este refractară la acțiunea hormonului. Deși hormonii steroizi își exercită efectele asupra întregului organism prin acțiunea lor specifică asupra fiecărei celule, acțiunea este condiționată genetic de prezența sexcromozomilor XX sau XY. Pentru un anumit răspuns specific la stimularea prin steroizi sexuali aceste efecte sînt în mod deosebit evidente la țesuturi și organe care se comportă ca țesuturi și organe „țintă". Principalele țesuturi țintă ale steroizilor sexuali sînt organele genitale interne (uterul, ovarele și trompele) și externe (epiteliul vaginal, vulva), glandele mamare, hipofiza și unele structuri nervoase din hipotalamus și sistemul limbic. Intensitatea răspunsului este în directă relație cu concentrația receptorilor din celulele țintă și concentrațiile plasmatice ale hormonului. Proteinele receptoare au o mare afinitate și specificitate pentru hormonii corespunzători și complexele steroid-receptor exercită acțiuni specifice în concentrații foarte mici. Unele acțiuni însă se pot explica și prin fixarea de alți receptori decît cei specifici, fapt care explică de pildă efectele androgene și glucocorticoide ale unor progestative de sinteză.

Nu s-a stabilit încă dacă hormonii steroizi pătrund în celule prin difuziune pasivă sau printr-un proces activ membranar, la care participă SHBG, structura spațială a plasma-membranelor în relație cu cea a hormonilor sau alte mecanisme. După pătrunderea prin membrana celulară hormonul steroid se fixează în mod specific și cu mare afinitate pe un receptor citoplasmatic solubil. Complexul steroid-receptor rezultat suferă o modificare structurală („activare"), apoi pătrunde în nucleu, unde complexul „receptor nuclear-steroid" se fixează pe sedii acceptoare specifice ale cromatinei, modificînd expresia unor gene cu facilitarea sintezei, precursorilor diferiților ARN. Diferitele tipuri de ARN nou formate (ARNm, ARNt și ARNr) sînt transportate în citoplasmă. ARNm transcrie în poliribozomi formarea de proteine hormon-specifice, precum și alte modificări ale componenților celulari induse de hormon asupra celulei țină (fig. 45).

Au fost dezvoltate în ultimul deceniu mai multe procedee pentru măsurarea concentrației receptorilor citoplasmatici și nucleari, folosindu-se liganți steroidali radioactivi. O metodă curentă este analiza de fixare, care folosește concentrații crescînde ale steroidului radioactiv, astfel că atunci cînd s-a atins un echilibru, poate fi construită o curbă de saturație. Datele sînt analizate folosindu-se graficele lui Scatchard, o transformare matematică derivată din legea acțiunii maselor. Prepa-

Scanned with OKEN Scanner

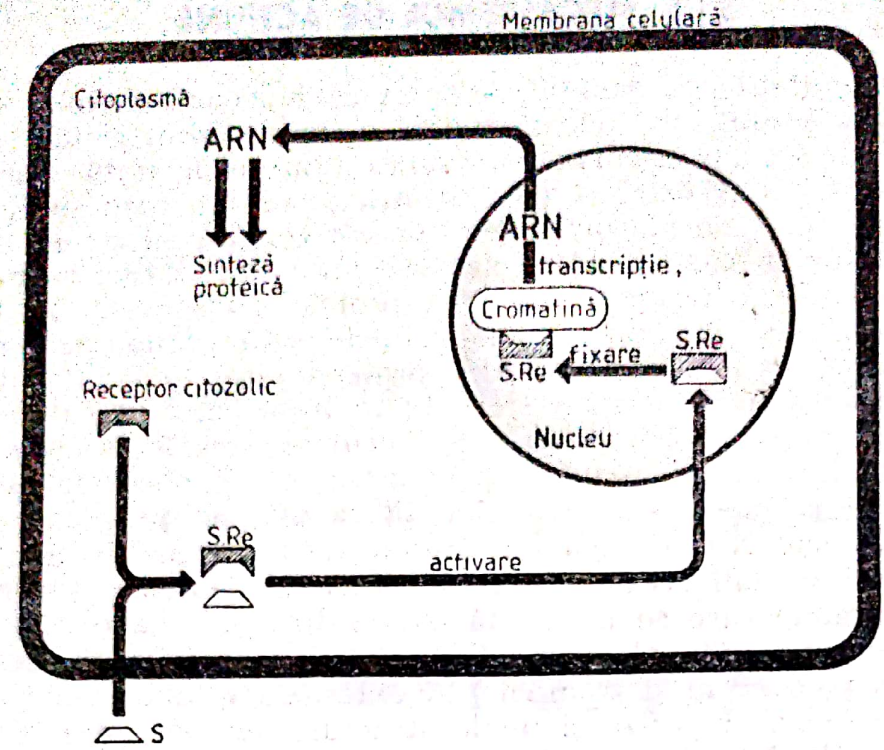


Fig. 45. Mecanismul de acțiune al hormonilor steroizi în celulele receptoare.

ratele de țesuturi conțin însă și alți componenți capabili să fixeze hormoni steroizi în afară de receptorii specifici. Acești componenți au o afinitate scăzută pentru steroizii specifici receptorilor, dar o mare capacitate pentru ligant. De asemenea, probele biologice (de endometru, țesut mamar etc.) folosite pentru măsurarea receptorilor pot fi contaminate de proteine plasmatice ca SHBG, care creează greutăți în măsurarea receptorilor de estrogeni și androgeni și GBG în măsurarea receptorilor de glucocorticoizi și de progesteron. Pentru blocarea proteinelor plasmatice se poate folosi testosteronul, care să satureze SHBG și pentru receptori estradiolul radioactiv, iar pentru progesteron un progestativ marcat pentru receptori și cortizolul pentru a bloca sediile de fixare ale moleculei de CBG. Au fost folosiți mai mulți steroizi sintetici ca liganți pentru receptorii specifici, care nu se fixează și pe proteinele transportoare serice (TeBG și CBG) ; unii din aceștia se disociază mai greu de receptori decît steroizii naturali, ușurînd astfel tehnicile de determinare. Pentru receptorii de estrogeni se folosește preparatul R 2858, pentru androgeni R 1881, pentru progestative R 5020, ORG 2058 și MPA și pentru glucocorticoizi dexametazona. Unii se fixează pe mai multe tipuri de receptori, dar acest neajuns poate fi înlăturat printr-un steroid care blochează alți receptori decît cei ce se măsoară. Au fost dezvoltate mai multe tehnici, ce permit separarea steroidului nelegat de cel legat de receptor ca : de centrifugare, electroforeză, de absorbție și de precipitare ; metoda cea mai comun folosită este de absorbție pe cărbune. Alte tehnici folosesc absorbția receptorului pe filtre de schimburi de ioni, adsorbție cu hidroxilapatită, separarea steroizilor liberi prin anticorpi specifici, precipitarea receptorilor cu sulfat de protamină

Scanned with OKEN Scanner

sau amoniu sulfat. Au fost găsite diferențe ale concentrației receptorilor în mai multe sisteme biologice, datorate în parte existenței receptorilor celulari în mai multe forme 4S și 8S sau 5S și 9S. Diferențele de concentrații rezultă din faptul că în citosol receptorii pot fi fixați sau liberi, cei moleculari sînt mai ales fixați ; diversele metode măsoară receptorii liberi, fixați, citosolici sau nucleari sau totali. Recent au fost preparați anticorpi specifici pentru receptorii de estrogeni și folosirea anticorpilor monoclonali a permis localizarea imunocitochimică a receptorilor în țesuturile normale și în tumori. Aceste studii au demonstrat că receptorii de estrogeni se găsesc numai în nucleu, cei citosolici fiind artefacte de izolare a citosolului de nuclei și difuziunii receptorilor nucleari în praparatul de citosol. În lumina acestor date noi, concepția mecanismului bifazic (two steps) de combinare a E_2 cu receptorul citosolic, activare și apoi pătrunderea în nucleu trebuie reconsiderată, estrogenii ca și hormonii tiroidieni se fixează direct pe un receptor nuclear (Welshon, 1984 ; King și Greene, 1984).

Estrogenii și progesteronul exercită efecte opuse asupra receptorilor lor (E_2Re și PRe) și înțelegerea mecanismelor lor de acțiune asupra organelor și țesuturilor țintă necesită studiul lor asociat în diferite stări fiziologice (ciclul endometrial, sarcină) sau patologice (hiperplazii endometriale, cancere endometriale și mamare) sau tratamente hormonale (estrogenice în postmenopauză).

În endometru estrogenii determină fenomene proliferative (creștere și multiplicare celulară), iar progesteronul pe endometrul pregătit de estrogeni (sinergie de succesiune și apoi de simultaneitate) fenomene de diferențiere și de secreție.

Estrogenii pătrund în celulele endometriale printr-un mecanism de difuziune pasivă sau mediat de structurile membranare sub formă de estradiol (E_2) și de estronă (E_1), care sînt interconvertibile în citosolul celulei țintă. În concepția bifazică (two steps), E_2 se fixează pe receptorul citosolic formînd complexul E_2Re, care este „activat" și pătrunde în nucleu, unde se fixează pe cromatina unor gene specifice, generînd diferitele tipuri de ADN. ADNm transcrie în poliribozomii citoplasmatici sinteza de proteine structurale și de enzime, determinînd modificările biologice proliferative specifice hormonului. În concepția derivată din studii cu anticorpi monoclonali, E_2 pătrunde direct în nucleu, unde se cuplează cu un receptor specific, formînd complexul E_2Re, ce se fixează pe sedii genice specifice, inducînd formarea diferitelor tipuri de ARN, care pătrunse în citoplasmă, modifică metabolismul celular, inducînd efectele biologice specifice amintite. Se discută și acum dacă estrogenii sînt numai amplificatori ai informației genetice sau și comutatori ; ca amplificatori ar explica efecte cocarcinogene după stimulări prelungite nebalansate de progesteron și în chip de comutatori efecte cancerigene directe. Printre alte efecte biochimice, estrogenii induc sinteza citoplasmatică de receptori și estrogeni și de progesteron.

Progesteronul pătrunde în celulele țintă, se fixează de un receptor citosolic și complexul PRe „activat" pătrunde în nucleu, unde se fixează de sedii acceptoare ale cromatinei, inducînd efectele biologice specifice de diferențiere și secreție și scăderea ratei de multiplicare celulară estrogen indusă. De asemenea, progesteronul scade concentrația de E_2Re

Scanned with OKEN Scanner

din citosol sau/și din nuclei, precum și de PRe citosolici. Modul de acțiune al progesteronului pe receptori nu este pe deplin clarificat. R. Taylor consideră că progesteronul modifică structura lipidică a membranelor nucleare, reducînd pătrunderea E_2 în nucleu, fenomen demonstrat prin perfuzii cu E_2 marcat cu tritium. E. Gurpide și S. Gusberg au urmărit pătrunderea în celulele țintă a estronei și estradiolului separat marcați (H^3E_2 și $C^{17}E_1$), care sînt interconvertibili în citosolul celulelor endometriale ; în faza proliferativă, raportul E_2/E_1 este de 14/1, iar în faza secretorie de 2/1. Membrana nucleară este permeabilă numai pentru E_2 și din nuclei au izolat numai E_2Re, estrona pătrunzînd în cantitate mică sau deloc în nuclei. Potrivit părerii acestor autori progesteronul ar stimula sinteza enzimei 17 β-hidroxisteroid dehidrogenaza (17 β-HDH), care convertește estradiolul în estronă, ce nu poate pătrunde în nuclei. Determinările enzimei au arătat concentrații de 10 ori mai mari în faza secretorie maximă decît în cea proliferativă și acțiunea antagonică a progesteronului s-ar manifesta prin conversiunea E_2 activ pe receptori în E_1 inactiv. W. Leavitt afirmă că progesteronul induce printr-un ARNm specific sinteza unui factor reglator al receptorilor de estrogen (ReRF), care pătrunde în nucleu și inactivează complexul E_2Re sau blochează acțiunea acestuia pe sediile specifice ale cromatinei nucleare. Acest ReRF ar putea fi o fosfatază sau un activator al activității fosfatazei (fig. 46).

Cu toate că nici pînă în prezent nu au fost clarificate unele aspecte fundamentale privind mecanismul de acțiune biochimic al hormonilor sexuali, metodele de determinare a receptorilor citosolici și nucleari folosind liganți radioactivi naturali sau sintetici au permis studiul variațiilor acestora în timpul ciclului endometrial, în sarcină, în hiperplaziile endometriale și carcinoamele de endometru, sîn și de ovare. Interpretările sînt dificile din cauza extrapolărilor de la modele ani-

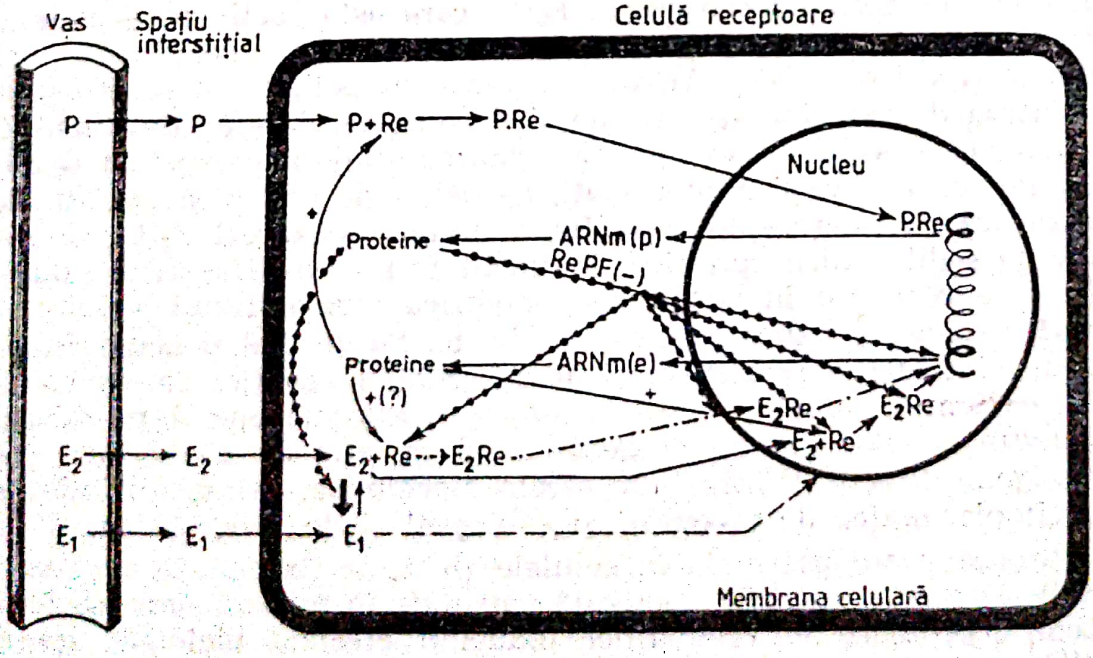


Fig. 46. Mecanismul de acțiune a E_2 și P pe celule receptoare potrivit mai multor concepții (Gurpide, 1977, Tseng, 1975 ; Leavitt, 1980).

male și studiilor *in vitro* ale diferitelor materiale biologice folosite (miometru, endometru etc.), precum și ale tehnicilor de lucru.

În timpul ciclului endometrial, în faza proliferativă, sub influența estrogenilor secretați de ovare în cantități din ce în ce mai mari, cresc E_2Re nucleari și receptorii citosolici de progesteron (FRe), atingînd un vîrf în faza estrogenică avansată. Estrogenii determină creșterea endometrului de la 0,5 mm în faza proliferativă incipientă la 4—6 mm în cea preovulatorie, prin creșterea diviziunilor celulare și hipertrofie celulară, prin sinteza de proteine. Există o corelație pozitivă între nivelurile de E_2 plasmatice și de E_2Re nucleari. Secreția preovulatorie de progesteron determină translocarea PRe din citoplasmă în nucleu și reduce concentrația de PRe din citosol și a E_2Re nucleari. Nu se știe dacă reducerea E_2Re este consecința scăderii postovulatorii de E_2 sau acțiunii progesteronului prin blocarea formării complexului nuclear E_2Re, ori fixării acestuia pe genele specifice sau scăderii E_2 citosolic prin conversiunea E_2 și E_1 consecutiv creșterii 17 β-hidroxisteroid dehidrogenazei. Determinările de receptori citosolici se exprimă în fmol/mg proteine și cei nucleari în fmol/mg ADN.

5.1.6. EFECTELE ESTROGENILOR

Estrogenii determină dezvoltarea organismului de tip feminin, sub influența genotipului XX, în corelație cu ceilalți hormoni steroizi și proteici.

Se descriu efecte generale sistemice și metabolice ale estrogenilor și efecte pe organele țintă. Efectele generale pot fi în relație directă cu acțiunea estrogenilor sau indirectă prin interrelații hormonale sau prin intermediul mediatorilor și prostaglandinelor. Efectele pe organele țintă sînt în directă relație cu concentrația receptorilor din aceste organe.

• *Metabolismul apei și al electroliților.* Estrogenii induc o retenție de apă în celule, spațiul interstițial și cel vascular. Retenția de apă este maximă pe țesuturile țintă, dar are loc într-o mai mică măsură în toate celulele. Diferitele tipuri de ARN sintetizate sub influența E_2Re nucleari și pătrunse în citoplasma celulelor sînt polimeri foarte hidrofili ; ei atrag apa interstițială în celule. Sinteza în continuare, sub influența estrogenilor de proteine de constituție măresc hidrofilia țesuturilor. Această hidratare generală a organismului constituie un argument în favoarea terapiei estrogenice la femei postmenopauzice, deoarece deshidratarea progresivă tisulară constituie un factor important în mecanismul îmbătrînirii.

Estradiolul determină și o creștere a apei celulare din peretele capilarelor venoase, crește distensia acestora, mărește spațiul vascular și scade presiunea hidrostatică ; la o presiune coloidosmotică constantă are loc o acumulare de fluid intravasculară. Această modificare antrenează temporar o modificare a echilibrului dintre substanțele solvite prin scăderea concentrației ionice și coloidosmotice în spațiul vascular față de cel interstițial.

Vasodilatația generalizată estrogen-indusă activează sistemul de baroreceptori renali, cu creșterea reninei plasmatice ; estrogenii cresc sinteza hepatică a substratului plasmatic de renină, aldosteronul și angiostensi-

Scanned with OKEN Scanner

nei II. Creșterea angiotensinei II duce la o mărire a debitului cardiac, dar fără o creștere a presiunii diastolice. Aldosteronul dă o retenție de Na în spațiul intra- și extravascular. Cu toate că angiotensina II crește după estrogenizare, tensiunea arterială diastolică rămîne nemodificată. Estrogenii scad sensibilitatea receptorilor vasculari pentru angiotensina II, posibil printr-un mecanism prostaglandinic, care ar explica lipsa creșterii tensiunii arteriale după administrarea acestora în doze fiziologice. Aceste efecte generale asupra metabolismului apei și electroliților explică edemele preovulatorii și premenstruale la unele femei, retenția hidrosalină din sarcină și sindromul de suprastimulare după administrarea unor doze mari de HMG—HCG.

• *Estrogenii și metabolismul fosfo-calcic.*

În doze mici estrogenii stimulează creșterea în lungime a oaselor, dar în doze mari și prelungite duc la osificarea cartilajelor de conjugare, cu blocarea acestei creșteri. Echilibrul mineral osos este dependent de mai mulți factori, care cuprind factorii rasiali (negresele nu fac decît rar osteoporoză după menopauză), dieta, exercițiul fizic, echilibrul dintre hormonii paratiroidieni, estrogeni, glucocorticoizi și GH. După 35 de ani are loc o demineralizare progresivă a oaselor, mai ales a celor trabeculare ; această demineralizare este accentuată după menopauză, cînd se consideră că pierderea de masă osoasă este de 1% pe an. Osteoporoza înseamnă o creștere a resorbției osoase la o rată normală de formare. S-a observat instalarea mai precoce a osteoporozei în cazuri de castrare chirurgicală sau prin iradiere și la femei cu menopauză precoce (sub 45 de ani). Estrogenii ar stimula acțiunea de depunere osoasă a osteoblaștilor, ar favoriza absorbția interstițială de calciu și ar reduce eliminarea urinară a acestuia. După menopauză se constată o creștere a eliminărilor urinare de fosfați și de calciu și o creștere a concentrațiilor lor plasmatice. Osteoporoza se însoțește de creșterea incidenței fracturilor de oase trabeculare (col femural, extremitatea distală a radiusului și vertebre). Terapia cu estrogeni la femei castrate și în postmenopauză întîrzie acest proces de demineralizare și fracturile consecutive osteoporozei, a căror incidență crește cu vîrsta.

• *Estrogenii și metabolismul hepatic.* Experimental, după administrarea de E_2 peroral are loc o absorbție rapidă intestinală și conversiunea hepatică a E_2 în E_1 cu creșterea anormală de E_1 periferic (fig. 47).

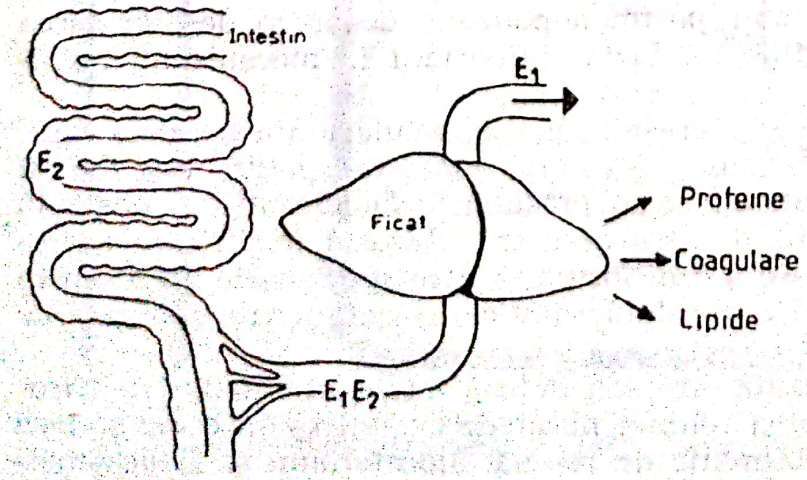


Fig. 47. Conversiunea intestinală și hepatică a estradiolului în estronă.

Scanned with OKEN Scanner

Estrogenii absorbiți reduc secreția biliară și colestaza favorizează colecistopatile în sarcină și în stări de hiperestrogenism spontan sau indus. Estrogenii cresc sinteza hepatică de SHBG, CBG, PZP (pregnancy zone protein) și de ceruloplasmin și aceste modificări au fost propuse ca markeri de estrogenicitate într-o terapie estrogenică prelungită post-menopauzică. Estrogenii cresc de asemenea sinteza hepatică a substratului plasmatic de renină și această acțiune, împreună cu scăderea prostaciclinei au fost considerate ca participînd la apariția HTA de sarcină și după unele CO. Există diferențe între capacitatea de sinteză a proteinelor transportoare (SHBG, BC, TBG) a diferiților estrogeni : etinil-estradiolul determină cea mai mare rată de sinteză, urmează E_2, estrona, iar E_3 este lipsit de această activitate. Estrogenii duc la o creștere a sintezei hepatice a factorilor coagulării, în special fibrinogenul, dar cresc și factorii VII, IX și X, precum și adezivitatea trombocitară. Estrogenii scad activatorii fibrinolizei din pereții venoși (Astedt B. 1977), favorizînd depunerea de fibrină în vasele mici, prin scăderea activității fibrinolitice și cresc concentrațiile produșilor de degradare ai fibrinogenului. De asemenea, unii estrogeni sintetici scad activitatea antitrombinei III și se crede că aceste modificări ale echilibrului fluido-coagulant contribuie la creșterea incidenței bolii tromboembolice la consumatoarele de CO și la terapiile estrogenice prelungite.

• *Estrogenii și lipoproteinele plasmatice.* Înainte de pubertate nu există diferențe între băieți și fete privind concentrațiile plasmatice ale lipidelor și lipoproteinelor. După pubertate însă nivelurile lipoproteinelor cu densitate ridicată (HDL) sînt mai joase la bărbați decît la femei și lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) și foarte joasă (VLDP) sînt mai crescute la bărbați decît la femei. După menopauză se observă o creștere a LDL la femei, în timp ce HDL rămîn neschimbate. Studiile epidemiologice au demonstrat că concentrațiile plasmatice ridicate ale LDL-colesterol sînt în directă relație cu incidența bolilor cardiovasculare — în special infarctul miocardic — și HDL-colesterol invers corelat. HDL are un efect protectiv asupra aterosclerozei în special coronară. Alte studii au demonstrat o incidență crescută a infarctului miocardic la femei castrate și reducerea LDL și creșterea HDL_2 și HDL_3, scăderea colesterolului și a trigliceridelor după o terapie estrogenică la femei castrate sau în menopauză. Această terapie reduce riscul relativ (RR) de infarct miocardic de la 1 la 0,43 (Ross, 1981). Alte studii însă, în care s-a urmărit incidența infarctului miocardic și a hemoragiilor cerebrale după aplicarea unor terapii protective cu diverse doze de estrogeni naturali sau sintetici nu au confirmat aceste cercetări.

• *Estrogenii și reactivitatea imună.* Mai multe studii au arătat o scădere a reactivității imune în timpul terapiei estrogenice. A fost demonstrată o scădere a reacției limfocitare mixte sub influența terapiei estrogenice. Reactivitatea limfocitară deprimată a fost pusă în relație cu creșterea a doi factori imunosupresivi serici, cortizolul total și PZP. Dar prin creșterea CBG estrogenii cresc cortizolul legat inactiv, nu însă și pe cel liber, activ. Unele cercetări (S. Helgason, 1981) sugerează că estrogenii au un efect direct asupra limfocitelor imunoreactive prin prezența sau dezvoltarea unor receptori pentru estrogeni, care ar altera calitățile imunoreactive ale acestor celule.

Scanned with OKEN Scanner

• *Efectele pe organele țintă.* Prin efectele generale morfogenetice estrogenii induc maturarea organelor receptoare. La femeia adultă determină modificări caracteristice ciclice ale organelor genitale interne, externe, sînilor și ale receptorilor nervoși. Modificările ciclice date de hormonii steroizi asupra receptorilor vor fi descrise în amănunt la fiziologia acestora ; în această secțiune vor fi amintite numai efectele directe ale estrogenilor.

— *Uterul* conține receptori de estrogeni în miometru, vase, stromă și mai ales în endometru. Sub influența estrogenilor are loc o sinteză accelerată de proteine în celulele miometrale, iar castrarea duce la atrofia uterului. Creșterea este uimitoare în timpul sarcinii, cînd greutatea uterului crește de 20 de ori. Estrogenii cresc sinteza de actomiozină, ATP, fosfocreatină și încărcarea cu glicogen ; de asemenea cresc concentrația citosolică a rezervoarelor de Ca^{++} (reticul sarcoplasmic, mitocondrii), sensibilizînd fibra miometrială la acțiunea ocitocinei, $PGF_2\alpha$ și noradrenalinei prin creșterea receptorilor acestora. Estrogenii cresc debitul uterin prin efectele proliferative asupra vaselor și prin intermediul altor agenți vasoactivi (histamina, bradikinina, ATP, prostaciclina) sau prin scăderea concentrației noradrenalinei (E. Resnik, 1981).

La *endometru* estrogenii au efecte proliferative ce interesează epiteliul, care crește în înălțime și densitate (pseudostratificație), glandele, vasele spiralate și stroma, unde provoacă edem și proliferare celulară.

Hiperstimularea estrogenică a fost implicată în apariția fibroamelor uterine, adenomiozei și a diferitelor tipuri de hiperplazii endometriale (simplă, glandulochistică, adenomatoasă etc.) în lipsa balansării progesteronice. Stimularea estrogenică prelungită sau administrarea de estrogeni sintetici sau naturali, continuă sau fără asociere de progestative, s-a dovedit că participă la apariția carcinoamelor endometriale și a celor mamare.

La *colul uterin* estrogenii dilată canalul cervical și deschid colul uterin (fenomenul pupilei), iar glandele endocervicale secretă un mucus abundent, translucid, filant, alcalin, care permite ascensiunea spermatozoizilor, dar și a unor germeni patogeni. În maximum estrogenic preovulator mucusul cristalizează sub formă de ferigă.

Asupra *trompelor* estrogenii ar provoca, printr-un mecanism complex mediat de prostaglandine eliberate în timpul ovulației, mișcări ale fimbriilor pe suprafața ovarului cu captarea ovulului. În continuare, $PGF_2\alpha$, care crește sub influența E_2 s-ar putea să determine migrarea rapidă a ovulului prin ampulă pînă la istmul uterin, care este închis sub influența $PGF_2\alpha$ asupra musculaturii circulare a acestuia. Migrarea în continuare după circa 80 de ore prin istm, ar avea loc sub influența progesteronului, secretat de corpul galben, ce scade concentrația $PGF_2\alpha$ și crește PGE_1, care are un rol relaxant asupra musculaturii circulare a istmului ; oul fecundat poate astfel să treacă de joncțiunea ampulo-istmică, unde a fost reținut prin contracția sfincterului (B. Lindblom, 1983). Studiile lui G. Helm au demonstrat variații și ale A și NA în timpul ciclului. Concentrația cea mai mare a receptorilor de E_2 a fost găsită în faza foliculară avansată și de P în faza ovulatorie. În faza foliculară concentrația α receptorilor crește paralel cu a receptorilor de E_2, iar în cea lute-

Scanned with OKEN Scanner

ală cresc β receptorii. A fost demonstrată și o inervație prin VIP cu efecte relaxante asupra musculaturii circulare a istmului tubar (G. Helm, 1981).

— *Epiteliul vaginal*, dotat cu receptori, este foarte sensibil la acțiunea estrogenilor ; sub influența acestora, au loc fenomene proliferative și de maturare a epiteliului pînă la straturile superficiale. Estrogenii determină stocarea de glicogen în stratul bazal și intermediar, acidifierea vaginului cu dezvoltarea florei pure Döderlein și creșterea indicilor acidofil și picnotic.

— *Vulva* se dezvoltă la pubertate sub influența asociată a hormonilor estrogeni și androgeni, care au efecte asupra pilozității și glandelor anexe ale acesteia.

— *Ovarele* au receptori pentru estrogeni mai ales în foliculi. Estrogenii cresc receptorii de FSH ai membranei granuloase și de LH ai tecii interne. Estrogenii induc sinteza de proteine de către celulele foliculare care difuzează în spațiul interstițial, cresc osmolaritatea acestuia antrenînd apa prin osmoză, cu dispersiunea celulelor granuloase, cu constituirea și creșterea antrului. Proteinele foliculare ar juca un rol și în dehiscența foliculului, iar prin dispersia celulelor perifoliculare estrogenii ar provoca maturarea ovulului. Direct, sau printr-un mecanism mediat prostaglandinic estrogenii ar determina luteoliza corpului galben.

— *Glandele mamare* se dezvoltă la pubertate sub influența estrogenilor. În timpul ciclului menstrual au loc modificări proliferative ; clasic estrogenii ar avea efecte predominante asupra canalelor galactofore, iar în sarcină și asupra acinilor într-un anumit raport interhormonal cu progesteronul, prolactina, hormonii tiroidieni și suprarenali. Hiperstimularea estrogenică ar fi răspunzătoare de apariția carcinoamelor mamare hormonal dependente.

— *Efecte asupra SNC*. Experimente la șobolani și maimuțe castrate cu $^3HE_2$ au demonstrat o acumulare de E_2 marcat în concentrații de peste 3 ori mai mari decît cele plasmatice în hipofiză, hipotalamus, aria preoptică, septum, amigdală, hipocamp și cortex. În hipotalamus și nucleul amigdalian au fost identificați receptori specifici pentru E_2 ; unele studii cu precursori androgeni au demonstrat capacitatea unor celule nervoase dotate cu aromatază și 17 β-HDH să convertească precursori androgeni în estrogeni și acest mecanism ar fi răspunzător de inducerea comportamentului sexual feminin după pubertate sub influența genotipului XX. Mecanismele de acțiune ale estrogenilor pot fi mediate via receptorii nucleari cu sinteza specifică de ARNm, care să determine modificări metabolice și de comportament, dar acest mecanism necesită o latență pînă la exteriorizare, de ore și chiar bile. Alt mecanism posibil ar putea fi mediat prin modificarea turnoverului și metabolismului catecolaminelor, neurohormonilor și receptorilor opiați din SNC. Estrogenii scad activitatea MAO și catecol-o-metil transferazei și cresc rata turnoverului dopaminei și noradrenalinei, aceste modificări fiind în relație posibilă cu eliberarea de LRH din hipotalamus. Un alt mecanism posibil de acțiune ar fi cel direct pe membrana celulei nervoase și acest mecanism este rapid, se desfășoară în fracțiuni de secundă și ar interesa permeabilitatea ionică a membranei sau sinteza de AMPc. Estrogenii cresc excitabilitatea SNC

Scanned with OKEN Scanner

și progesteronul o scade. Observațiile clinice au demonstrat creșterea incidenței crizelor epileptice în faza estrogenică cu un maximum preovulator și în faza premenstruală, cînd există o creștere a estrogenilor sau o scădere de progesteron. Experimental, estrogenii scad pragul de excitabilitate și cresc frecvența crizelor epileptice induse la animale. Estrogenii modifică comportamentul și buna dispoziție : la femei cu SPM și în unele depresiuni au fost obținute rezultate bune prin terapia estrogenică. Unele tulburări post-menopauzice de comportament răspund favorabil la o terapie estrogenică, dar survin tulburări echivalente unui SPM dacă se asociază progestative din grupa norsteroizilor (T. Backstrom, 1985).

Sub influența estrogenilor femeile au un impuls sexual crescut, care culminează în faza preovulatorie, în timp ce în faza luteală femeile par introvertite, cu vise legate de teme privind sarcina și alăptarea, scăderea ideației și a capacității de efort. În dezechilibre estro-progesteronice au fost observate crize de anxietate, agresiune, furie sau introversiune, cu impulsuri de sinucidere, a căror frecvență statistică se situează în perioada premenstruală.

Estrogenii exercită un feedback negativ și pozitiv asupra secreției de FSH și de LH și intensitatea acestuia este dependentă de doze, calea de administrare și de tipul de estrogen, iar monitorizarea unui tratament estrogenic în hipogonadisme se poate face prin determinarea hormonilor gonadotropi, în special a FSH.

5.2. ESTROGENII SINTETICI

Au fost descrise numeroase grupe de estrogeni sintetici, unii cu structură sterolică, alții cu structuri nesterolice diverse.

Etinil-estradiolul și derivatul acestuia 3-metil-ester (mestranol) sînt estrogeni semisintetici, derivați din estradiol (fig. 48).

Acești estrogeni sînt foarte activi pe cale bucală ; dozele uzuale sînt de 0,035—0,050 mg/zi și sînt larg folosite în terapia contraceptivă orală secvențială sau combinată. Etinil-estradiolul este de 50 de ori mai activ decît β-estradiolul și mestranolul de 25 de ori ; mestranolul este activat în ficat prin demetilare și transformare în etinil-estradiol. Cînd au fost însă comparate efectele de creștere a PZP, SHBG și ceruloplasminei prin stimulare hepatică, precum și de inhibiție a FSH, etinil-estradiolul este de 100—200 ori mai potent decît estradiolul, dozele echivalente fiind pentru β-estradiol de 1 mg și pentru etinil-estradiol de 0,010 mg. Etinil-

Etinilestradiol Mestranol

Fig. 48.

Scanned with OKEN Scanner

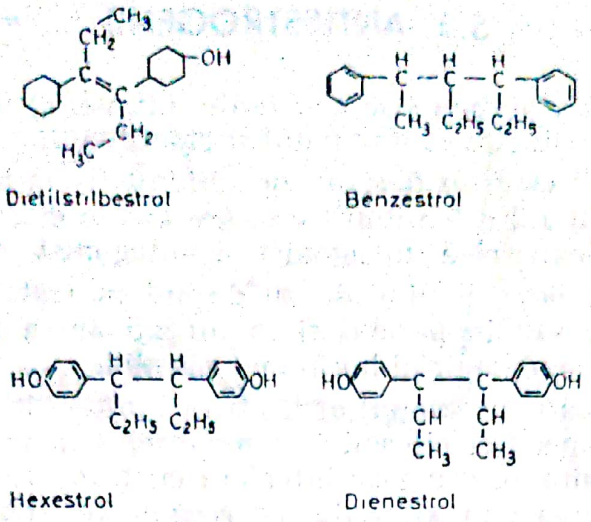


Fig. 49.

estradiolul crește substratul plasmatic de renină și a fost considerat răspunzător de apariția hipertensiunii arteriale cu CO. De asemenea, crește prolactina plasmatică și unele studii au corelat creșterea adenoamelor prolactinice hipofizare cu etinil-estradiolul din CO. Etinil-estradiolul crește CBG, cortizolul și testosteronul total plasmatic (efecte neobservate după terapia cu estradiol) și scade DHEA prin inhibiția secreției de ACTH sau printr-un efect direct asupra cortexului suprarenal (S. Helgason, 1982). Ca și estrogenii naturali, etinil-estradiolul modifică echilibrul fluidocoagulant (crește fibrinogenul, factorii VII, IX și X adezivitatea plachetară și scade antitrombina III) și a fost implicat în creșterea incidenței bolii tromboembolice la consumatoarele de CO. În schimb, etinil-estradiolul care crește HDL și scade LDL-colesterolul ar avea efecte antiaterogene și preventive pentru infarctul miocardic și accidentele vasculare cerebrale trombotice.

Alți estrogeni sintetici cuprind derivați ai stilbenului (stilbestrol, dietilstilbestrol), difenilpropenului (benzestrol) și difeniletanului (hexestrolul și dienestrolul). (fig. 49).

Acești estrogeni sintetici sînt activi pe cale orală și sînt folosiți în terapia *substitutivă* la femei tinere castrate sau *suplimentară* în diferite carențe estrogenice. Inactivarea și efectele lor estrogenice sînt diferite de cele ale estrogenilor naturali. Dietilstilbestrolul se mai folosește și în implante la femei tinere castrate (tablete de 500 mg, implantate suprapubian la intervale de 10—12 luni).

Dietilstilbestrolul și în mai mică măsură hexestrolul (sintofolin) și dienestrolul, care au fost folosite în terapia unor avorturi habituale s-au dovedit substanțe carcinogene sau corcacinogene la fetițele provenite din mamele ce au primit aceste droguri în timpul sarcinii. La aceste fete au fost întîlnite într-o proporție ridicată adenoze vaginale și cancere cu celule clare cu localizare vaginală și de col uterin. Terapia estrogenică în general și mai ales cu acești estrogeni sintetici este interzisă în sarcină. Terapia cu diverși estrogeni naturali sau sintetici va fi dezbătut în diferitele capitole de patologie din această carte.

5.3. ANTIESTROGENII

Au fost descrise numeroase substanțe antiestrogene, dar în practica clinică cei mai folosiți sînt tamoxifenul și clomifenul.

• *Tamoxifenul* este un derivat de difeniletilină-trans 1-(4-β-dimetil-aminoetoxifenil) 1,2 difenilbutil en ; are efecte estrogene și antiestrogene, fiind deci deopotrivă un agonist și antagonist estrogenic (fig. 50).

A fost folosit de mai bine de 20 de ani în tratamentul cancerului mamar metastatic sau inoperabil și în ultimii ani a fost încercat și în terapia cancerului endometrial hormonal sensibil.

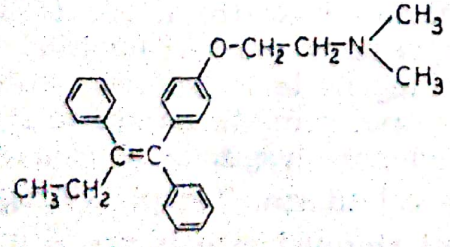
Se consideră că tamoxifenul ar intra în competiție cu 17- β-estradiolul în receptorii specifici citosolici și nucleari sau ar acționa în sediile specifice ale genomului, sau s-ar interfera cu translocarea și reumplerea cu receptori. Fixarea tamoxifenului pe receptorii estrogenici dă în diferite țesuturi țintă unele efecte estrogenice și antiestrogenice, variabile la diferite specii. A fost încercat la femei sterile ca antiestrogen pentru a anula efectul de feedback negativ estrogenic cu creșterea subsecventă a gonadotropinelor. La femei în postmenopauză s-a constatat că are efecte inverse, adică determină o scădere a gonadotropinelor, comportîndu-se ca un estrogen slab. De asemenea, s-a constatat că tamoxifenul induce sinteza hepatică de SHBG, PZP și CBG, comportîndu-se ca un estrogen activ pe metabolismul hepatic.

În carcinoamele mamare se folosește tamoxifenul în doze de 20—40 mg/zi ; cuplarea acestuia cu receptorii estrogenici ar bloca fenomenele proliferative ale estrogenilor din carcinoamele hormonale sensibile. Unele studii sugerează și sinteza de receptori pentru progesteron indusă prin efectul estrogenic al tamoxifenului, iar asocierea tamoxifenului cu progestative (MPA) ar însuma efectele favorabile antiestrogenice cu cele progestative în cancere estrogen-dependente de sîn și de endometru.

• *Clomifenul* (MRL 41, Clomid, Clostilbegyt) este un derivat de clortrianisen (TACE), a cărui structură chimică este :

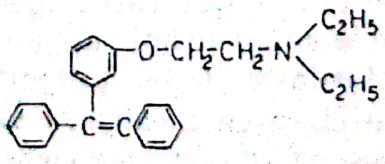
1-[P-(β-dietil-aminoetoxi)-fenil] -1,2 difenil-2-cloroetilena. (fig. 51).

Clomifenul este activ numai ca izomer *cis*. Cu toate că modul de acțiune al clomidului este încă discutat, este larg folosit în terapia unor sterilități dishormonale cu anovulație. Principalele indicații cuprind sindromul de ovare polichistice și unele sterilități cu amenoree primară sau secundară, cu axul hipotalamohipofizar intact.



Tamoxifen

Fig. 50.



Clomifen

Fig. 51.

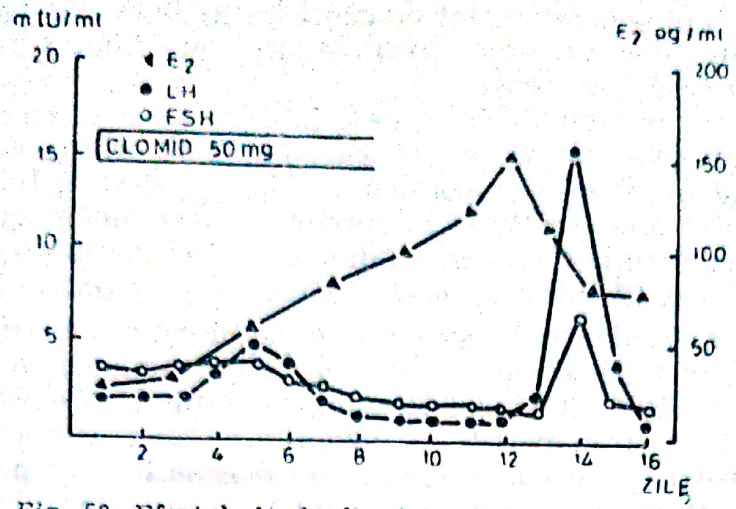


Fig. 52. Efectul de feedback negativ și pozitiv al clomifenului asupra estrogenilor FSH și LH (R. W. Shaw).

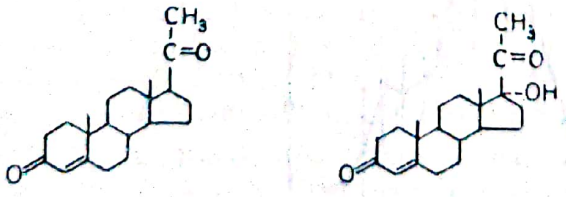
Mecanismul de acțiune al clomifenului presupune blocarea feedback-ului negativ estrogenic asupra centrului tonic hipotalamic și al hipofizei, cu eliberarea subsecventă a secreției tonice de GnRH din hipotalamusul mediobazal și maturarea mai multor foliculi. Secreția crescută de estrogeni din foliculii maturi stimulează centrul ciclic, cu descărcarea de GnRH și declanșarea secreției de vîrf de LH și consecutiv și a ovulației (fig. 52).

Dozele uzuale de clomifen sînt de 100—150 mg/zi timp de 5 zile, administrate între zilele 5 și 10 ale unui ciclu spontan sau după o hemoragie de privațiune indusă cu progesteron. Indicațiile, posologia, combinarea cu alte inductoare de ovulație și provocarea unor poliovulații pentru o fertilizare *in vitro* vor fi discutate în altă parte.

5.4. PROGESTERONUL

Progesteronul este hormonul natural secretat de corpul galben și de placentă și în mai mică măsură de corticosuprarenală, unde constituie un produs intermediar în sinteza hormonilor corticoizi. Progesteronul induce modificări caracteristice secretorii asupra endometrului necesare nidației oului și este considerat hormonul protectiv al sarcinii.

Progesteronul este un steroid cu 21 atomi de carbon derivat din pregnan și este definit ca Δ4-pregnen-3, 20-dion (fig. 53).



Progesteron 17-Hidroxiprogesteron

Fig. 53.

Progesteronul este sintetizat de celulele luteinice ale corpului galben pe calea $\Delta 4$ din pregnenolonă, enzimele implicate fiind 3-β-steroid dehidrogeneza și $\Delta 4$—5-izomeraza.

Luteinizarea preovulatorie a tecii interne ar fi consecința formării unor celule „K", ce ar migra prin mișcări amiboide printre celulele granuloase în timpul ovulației (E. Abraham, 1976); aceste celule ar secreta 17 α-OH-progesteronul implicat în luteinizarea celulelor granuloase, secreția de progesteron și dehiscența foliculului. Pregnantriolul, metabolitul principal urinar al 17 α-OH-progesteronului crește paralel cu acesta.

• *Formele circulante.* Progesteronul se găsește în plasmă sub formă liberă și sub formă glicurono- și sulfoconjugată, cuplat de o glicoproteină, transcortină sau CBG (Cortisol Binding Globulin), care este comună și pentru legarea și transportul cortizolului. Concentrația transcortinei (2,5—5 mg%) depășește cu mult valorile plasmatice ale progesteronului și cortizolului și crește în sarcină și după tratamente cu estrogeni sintetici.

Progesteronul format poate fi secretat sau convertit în țesuturi în 20 α-hidroxipregnen—4-en—3-on și 20 β-hidroxipregnen—4-en—3-on, 2 metaboliți izomeri cu activitate progestațională.

Pregnandiolul urinar nu este exclusiv un produs de degradare al progesteronului; acesta mai poate fi format din corticosuprarenală și constituie și un produs de catabolism al dezoxicorticosteronului. De aceea, pregnandiolul urinar nu oglindește cu exactitate funcția corpului galben și reprezintă doar 20% din metaboliții progesteronului, dar are variații asemănătoare cu cele plasmatice și constituie un bun ghid clinic pentru evaluarea activității corpului galben.

• *Valorile plasmatice.* La determinările RIA, valorile sînt scăzute în faza foliculară (0,2—0,5 ng/ml), progesteronul fiind de proveniență suprarenală (valori identice cu cele de la bărbați și femei în menopauză). Cu 18—24 de ore înainte de ovulație, progesteronul începe să crească în plasmă, atingînd valori de 1—2 ng/ml, creștere care pare dependentă de luteinizarea preovulatorie a celulelor tecale. Postovulator, o dată cu creșterea activității secretorii a corpului galben valorile cresc progresiv, ajungînd la 15—20 ng/ml în mijlocul fazei luteale (ziua 21—23 a ciclului), după care scad progresiv, o dată cu involuția premenstruală a corpului galben. 17-OH progesteronul are un pattern secretor asemănător (fig. 54).

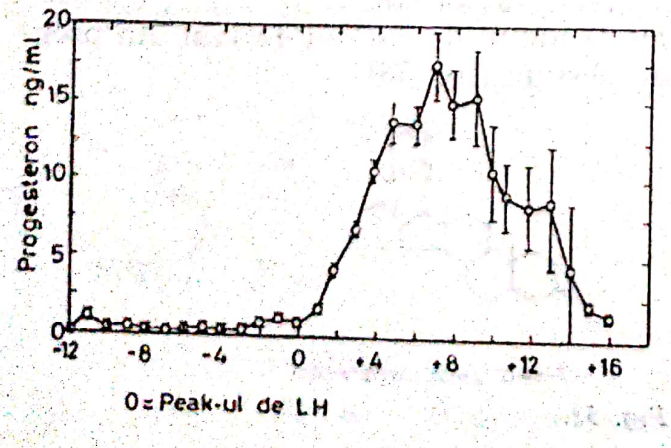


Fig. 54. Progesteronul seric în timpul ciclului menstrual.

Scanned with OKEN Scanner

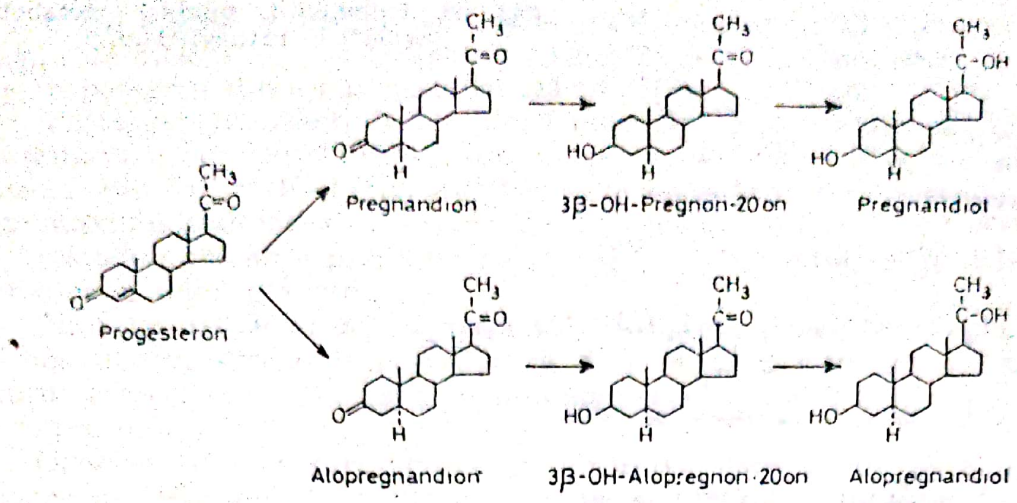


Fig. 55.

• *Metabolismul intermediar.* Progesteronul este convertit în ficat și alte țesuturi în cea mai mare parte în pregnandiol, formă sub care se elimină în urină. Într-o primă etapă are loc hidrogenarea inelului A cu formarea de pregnan 3,20 dion și alopregnan—3,20 dion, cînd atomul de H de la carbonul 5 este în poziția α. Prin hidroxilare în pozițiile 3 printr-o 3-hidroxilază se produce 3 β hidroxipregnan—20-on și 3 β-hidroxialopregnan—20-on și prin hidroxilare sub influența 20-hidroxilazei se produc pregnandiolul și respectiv alopregnandiolul (fig. 55).

Metoda lui Venning și Browne măsoară 0,2—0,5 mg Na pregnandiol glucuronid în urina de 24 de ore în faza foliculară și 3—6 mg/zi în faza luteală, cu un maximum în ziua 21-a a ciclului.

Pregnandiolul glicuronoconjugat este eliminat și prin bilă într-o proporție de 10% și poate fi identificat în scaun sub formă liberă probabil în urma hidrolizei determinată de flora intestinală. Cam 3% dintr-un progesteron marcat suferă o degradare completă și se elimină sub formă de CO_2 și apă.

După administrarea unui progesteron marcat acesta dispare rapid din plasmă, timpul de înjumătățire fiind foarte scurt (2—5 minute) ; dispariția lui din sînge coincide cu stocarea a 40—50% din progesteronul marcat în țesutul gras (este liposolubil), de unde este eliberat lent. Cam 30% din radioactivitatea injectată este recuperată din urină mai ales ca pregnandiol glucuronat (20%) și sub formă de alți produși (fig. 56).

În sfîrșit, o proporție de 25—35% are o soartă necunoscută, probabil fiind folosită ca precursor în sinteza altor hormoni steroizi de către alte glande endocrine sau în diferite țesuturi în metaboliți necunoscuți. Rata de secreție a progesteronului a fost evaluată de Dominguez la 2,8—5,4 mg/zi în faza foliculară și între 22 și 43 mg/zi în faza luteală. Întreaga cantitate de progesteron (de 200—300 mg) secretată de corpul galben timp de 12—14 zile, este mai mică decît cantitatea secretată de placentă (300—500 mg) într-o singură zi în ultimul trimestru al sarcinii.

• *Mecanismul de acțiune.* Progesteronul pătrunde pasiv sau printr-un mecanism mediat membranar în celule țintă și se fixează de un recep-

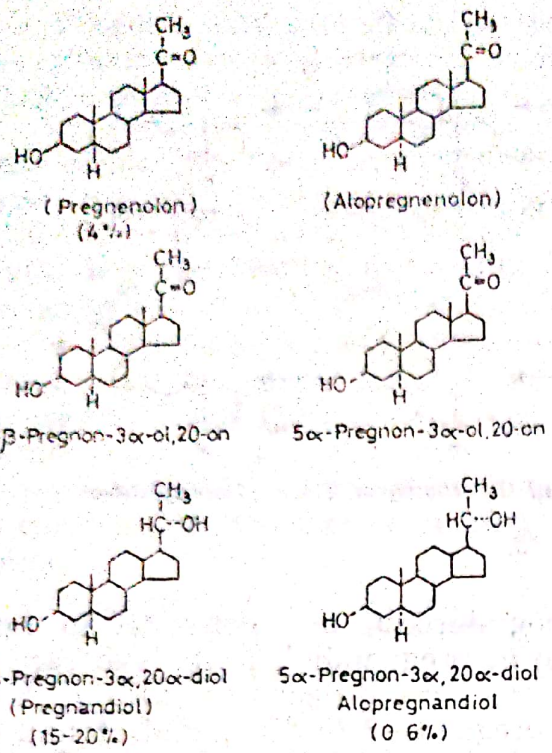


Fig. 56. Principalii produși metabolici urinari ai progesteronului.

tor proteic citosolic ; complexul PRe este activat, pătrunde în nucleu, unde se fixează pe sedii specifice ale cromatinei, inducînd un ARNm, care pătrunde în citoplasmă și provoacă efecte specifice metabolice. Sinteza receptorilor de progesteron în endometru este estrogen-indusă și atinge maximum în faza estrogenică avansată ; după ovulație, progesteronul inhibă formarea receptorilor de estrogeni și de progesteron, a căror concentrație scade progresiv în faza luteală. Interrelațiile dintre E_2 și P și receptorii lor au fost discutate la mecanismul de acțiune al estrogenilor. Receptorii de estrogeni sînt autoreglați, cei de progesteron sînt determinați de estrogeni și acest fapt explică sinergia de succesiune observată în acțiunea acestor hormoni asupra diferitelor organe țintă. Concentrația PRe este crescută în hiperplaziile endometriale și în carcinoamele de endometru și sînt estrogen-dependente, iar terapia cu MPA constituie o metodă de tratament adjuvantă valoroasă în aceste tumori.

● *Efecte pe organele receptoare. Endometrul* este transformat secretor sub influența progesteronului. Are loc spiralarea glandelor endometriale și secreția de glicogen. Arterele spiralate devin mai ondulate și crește fluxul sangvin și endometrial. Stroma este edematoasă și perivascular, în stratul compact apar celulele deciduale. Creșterea anhidrazei carbonice sub influența progesteronului a fost implicată în mecanismul de implantare a blastocistului.

Miometrul își reduce contractilitatea spontană și cea indusă cu ocitocice (oxitocină, noradrenalină, PGF_2) prin creșterea pragului de excitabilitate, consecutiv modificărilor ionice ale mediului intra- și extracelular.

Scanned with OKEN Scanner

Colul uterin se închide sub influența progesteronului și mucusul cervical este opac, viscos și redus, impermeabil pentru spermatozoizi și unii agenți patogeni și nu mai cristalizează sub formă de ferigă.

Trompele au o activitate ciliară crescută și se instalează relaxarea musculaturii istmice printr-un mecanism mediat de prostaglandina E_1 și catecolamine, permițînd migrarea tubară a oului fecundat. Secreția tubară este maximă postovulator, sub influența progesteronului.

Glandele mamare pregătite cu estrogeni suferă procese proliferative, mai ales în acinii glandulari.

Mucoasa vaginală se îngroașă sub influența progesteronului, crește glicogenul din stratul intermediar și diferențierea este blocată pînă în stratul intermediar, din care se descuamează celule bazofile grupate și plicaturate.

Ovarele au receptori pentru progesteron, care participă alături de cei pentru androgeni la creșterea foliculilor, atrezie, ovulație și formarea corpului galben (Milwidsky, 1980).

Asupra *hipotalamusului* și *hipofizei* progesteronul are un efect de feedback negativ cu scăderea secreției de LRH și de LH.

• *Efecte metabolice.* Progesteronul modifică informația genetică, determinînd o rată de sinteză crescută de ARNm, cu creșterea consecutivă a proteinelor, care corespunde unui efect general anabolic. Dozele mari de progesteron au un efect diuretic și natriuretic printr-un mecanism antialdosteronic în tubii renali.

Progesteronul este hipertermizant și modificarea temperaturii bazale după ovulație constituie o dovadă a formării unui corp galben activ. Mecanismul de producere pare să fie central prin creșterea termogenezei, probabil prin intermediul catecolaminelor sau prin reducerea termolizei.

Progesteronul are un efect hipnotic, se aseamănă structural cu steroizii anestezici. Au fost observate modificări psihice în faza luteală, printre care scăderea ideației, reducerea impulsului sexual, introvertire și unele tulburări în care au fost presupuse dezechilibre estro-progesteronice mai ales în faza premenstruală.

Progesteronul determină o hiperinsulinemie, probabil printr-o acțiune directă asupra aparatului insular pancreatic. Culturile *in vitro* au dovedit un efect stimulant direct al progesteronului asupra aparatului β-insular. Progesteronul induce o rezistență la insulină și hipertrofia celulelor β pancreatice pare să fie generată de un feedback provocat de creșterea rezistenței periferice la insulină, fenomen ce se observă în sarcină. Progesteronul crește conținutul de glicogen al ficatului, scade gluconeogeneza, efect amplificat de asocierea cu estrogeni. Efectele hiperglicemiante ale cortizolului sînt în parte inhibate de progesteron prin scăderea activității alanin-transaminazei, dar aceste acțiuni pot fi indirecte prin creșterea insulinemiei. În mușchi, însă, progesteronul antagonizează efectele insulinei și anume reduce fixarea și oxidarea glucozei, iar în țesutul gras conversiunea acesteia în lipide. Progesteronul favori-

Scanned with OKEN Scanner

Funcția modificată	Efectul progesteronului
Sistemul reproductiv	
– Endometru	– Transformare secretorie – Scăderea E_2Re și PRe – Creșterea activității 17β-dehidrogenazei – Efect antimitotic – Inhibarea proliferării estrogen-induse
– Miometru	– Efect antiestrogenic – Scăderea contractilității
– Mucus cervical	– Influența antiestrogenică – Creșterea vîscozității
– Epiteliul vaginal	– Efecte antiestrogene – Descuamare celulară
– Sîni	– Stimularea creșterii alveolare
Sistemul nervos central	– Efect termogenic – Efect anestezic – Efect antiepileptic – Modificări de comportament sexual
Respirație	– Creșterea schimburilor gazoase pulmonare – Scăderea pCO_2 alveolar
Metabolism glucidic	– Acțiune pe aparatul β-insular – Modificări TTG
Metabolismul apei și electroliților	– Efect antialdosteronic – Creșterea excreției tubulare de Na
Sistemul imunologic	– Efect antiinflamator – Efect imunosupresiv

Fig. 57. Efecte biologice ale progesteronului.

zează depunerea trigliceridelor în adipocite și țesutul mamar prin stimularea lipoproteinlipazei și reduce eliberarea trigliceridelor provocată de estrogeni. Progesteronul ar avea la om o acțiune catabolică asupra proteinelor ; scade aminoacidemia și crește eliminarea urinară de azot, efect însă mult mai redus decît cel al glucocorticoizilor (Landau, 1971). Progesteronul induce cetogeneză mai ales în inaniție și acest fenomen este constatat în sarcina incipientă la femeie. Pe fig. 57 sînt rezumate (N. R. O. Hosson) principalele efecte biologice ale progesteronului.

Scanned with OKEN Scanner

6. PROGESTATIVELE DE SINTEZĂ

Istoria progestativelor de sinteză (progestageni, progestini) începe în 1938, cînd H. Inhoffen a constatat că prin introducerea unui grup acetilen la C-17 al hormonilor naturali 17-β-estradiol și testosteron a obținut etinil-estradiolul și etinil-testosteronul (etisteronul), doi hormoni activi pe cale bucală, ultimul cu acțiune progestativă mult mai intensă decît cea androgenă. În 1943 R. Marker a sintetizat dintr-o plantă, Dioscorea, care crește din abundență în Mexic, *diosgenina,* un precursor din care a sintetizat cantități industriale de progesteron, deschizînd astfel drumul sintezei industriale de steroizi. În 1950 Birch a izolat 19-nortestosteronul, în 1951 Djerassi a sintetizat 19-noretisteronul și în 1953 F. Colton noretinodrelul. În 1956, Pincus și Roch au propus aplicarea unui tratament în sterilitate cu steroizi contraceptivi pentru fenomenul „rebound". În 1957, FDA (Food and Drug Administration) a aprobat folosirea Enovidului, care conținea 9,85 mg noretinodrel și 1,5% „impurități" de mestranol pentru reglarea ciclurilor menstruale, iar în 1959 drept contraceptiv. Au fost apoi sintetizate de diferite firme un număr impresionant de contraceptive, conținînd etinil-estradiol, sau mestranol și un progestativ sintetic. În noile contraceptive au fost atît de mult reduse cantitățile de etinil-estradiol și de progestative, încît astăzi doza pe un întreg ciclu (21 zile) conține cît o singură pilulă de la începutul introducerii anticoncepției orale (E. Dicsfalusy, 1982).

Din punct de vedere clinic, progesteronii pot fi grupați în funcție de structura chimică, proprietățile biologice și afinitatea pentru receptorii steroizi.

Din punct de vedere chimic, progestogenii pot fi clasificați în :

— *Derivații testosteronului* care cuprind : *etisteronul,* care are în plus față de testosteron un grup etinil în poziția 17 α ; *dimetisteronul,* care are în plus față de etisteron un grup metil în poziția 6, care îi mărește activitatea de 6—8 ori (fig. 58).

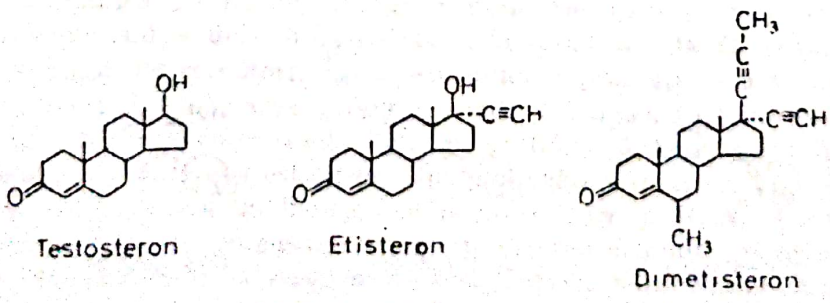


Fig. 58. Derivații testosteronului.

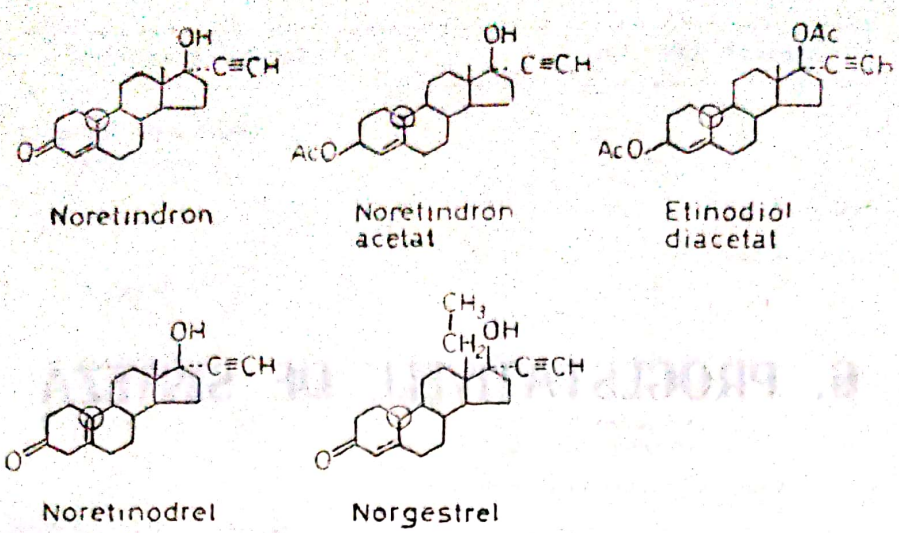


Fig. 59. Derivați 3-oxo-19-norsteroizi.

— *Derivații 19-nortestosteronului.* Aceștia au o structură cu 18 atomi de carbon prin lipsa grupului metil (C 19) de la carbonul 10 (19 norsteroizi). Pot fi împărțiți în două grupe :

— *Derivații 3-oxo-19-norsteroizi,* care au o grupare ceto în poziția C_3 și cuprind : *noretindronul* (noretisteronul), care se aseamănă cu etisteronul, dar îi lipsește grupul metil în poziția 19 ; *noretinodrelul* care este tot un 19 norsteroid, cu grupul etinil la poziția 17 α, dar are o dublă legătură în poziția 5—10 în loc de cea obișnuită dintre C 4—5. *Noretindronul acetat* în poziția 3, biologic cu activitate dublă și *etinodiolul diacetat* (în pozițiile C_3 și C_{17}) cu activitate biologică superioară față de noretindronul acetat. *Norgestrelul* este tot 19-norsteroid, asemănător cu noretindronul, de care se deosebește însă prin prezența unui grup etil în loc de metil la carbonul 13. Această modificare crește de 10 ori puterea progestațională a norgestrelului față de noretindron (fig. 59).

— *Derivații 3-desoxo-19-norsteroizi,* la care lipsește gruparea ceto în poziția 3 și cuprind : *linestrenolul* (orgametril), care se deosebește de noretindron prin lipsa oxigenului la C-3. Este un progestativ puternic, cu efecte androgene slabe și este anabolizant ; *alilestrenolul,* progestativ norsteroid cu efecte gestagene, lipsit de efecte androgene considerat eficace în unele amenințări de avort cu substrat hormonal. *Desogestrelul* este un compus progestațional puternic inhibitor al axei hipotalamo-hipofizare, care poate fi folosit și fără asociere de estrogeni (fig. 60).

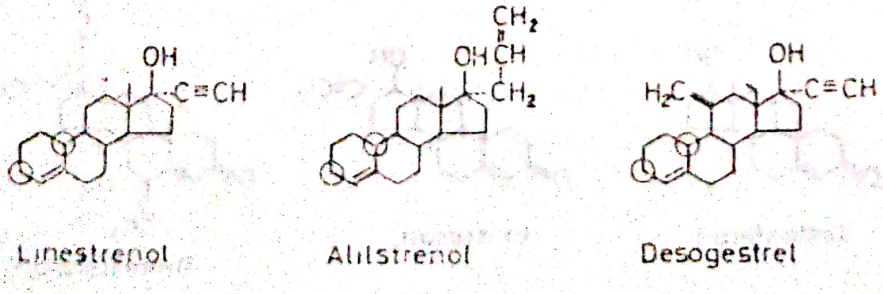
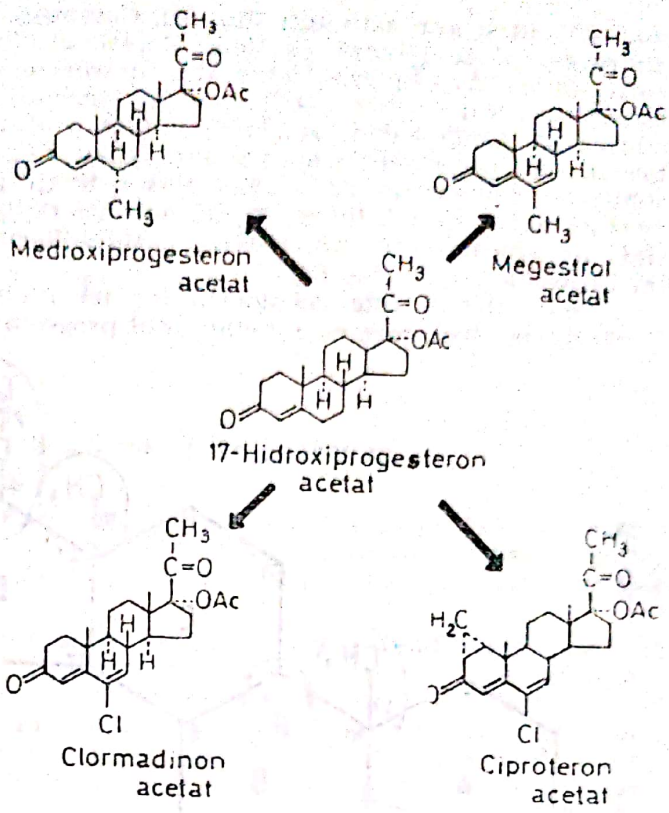


Fig. 60. Derivați 3-desoxo-19-norsteroizi.

Scanned with OKEN Scanner

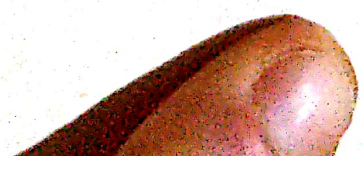
Fig. 61. Derivați ai 17-hidroxi-progesteron acetatului.



— *Derivații 17 α-OH-progesteronului acetat,* cuprind : *medroxiprogesteronul acetat (MPA),* cu un grup metil la C_6 în plus față de 17-OH-progesteronul acetat, un derivat cu efecte progestative, ușor androgene și corticoide. *Megestrolul acetat,* care față de MPA are o dublă legătură între C_6—C_7 ; *clormadinona acetat,* care se deosebește de magestrol prin prezența Cl la C_6 și *ciproteronul acetat,* un progestativ, antiandrogen cu efecte favorabile de acnee, seboree și hirsutism (fig. 61).

6.1. RELAȚIILE DINTRE STRUCTURA CHIMICĂ, ACTIVITATEA BIOLOGICĂ ȘI AFINITATEA PENTRU RECEPTORI

Activitatea progestațională este în relație cu unele grupe funcționale ale nucleului steroidului (Rosenbaum, 1982). Structura *3-ceto-4 en* este necesară fixării de receptorul de progesteron (ReP). Reducerea dublei legături C 4—5 sau a grupului 3-ceto scade afinitatea de fixare. Un grup nesaturat ca cel etinil la C_{17} crește puterea progestațională a derivatului. Acetilarea moleculei la C_3 și/sau C_{17} scade capacitatea de fixare pe receptori, dar crește puterea progestațională, probabil prin catabolism întîrziat. Îndepărtarea grupului metil C_{19} crește puterea de fixare pe ReP, dar și pe cei androgenici (ReA). Noretinodrelul însă, care are dublă legătură la C_5, are efecte progestative și estrogene. Dublele legături în Δ_9 și Δ_{11} cresc fixarea de ReP. Un grup metil sau un halogen în poziția C_6 ca la MPA, clormadinonă și megestrol cresc activitatea progestațională și înlocuirea grupului metil cu unul etil la C_{13} crește de asemenea activitatea progestațională, norgestrelul fiind cel mai puternic progestagen. Activitatea acestor derivați este predominant progestativă,



dar unii au și alte activități (fig. 62). Compușii 19-norsteroizi au și efecte biologice androgene și se fixează pe ReA. Noretinodrelul, prin schimbarea dublei legături — Δ_5 în loc Δ_4 — pierde activitatea androgenă și are în schimb o ușoară activitate estrogenică. Cu toate că MPA este un derivat de pregnan, are oarecare activitate androgenă. Grupul metil de la C_6 induce o afinitate pentru receptorii de glucocorticoizi. Unii progesteroni au afinitate scăzută *in vitro* pentru receptori și mai multe studii au demonstrat că aceștia sînt activați prin transformarea în organism în produși activi. Astfel, linestrenolul, noretisteronul, etinodiolul și chiar noretinodrelul sînt transformați în noretisteron (noretindron) cînd sînt administrați peroral (E. Dicsfalusy, 1982 (fig. 63).

Desogestrelul este considerat tot un prehormon ; este metabolizat rapid în 3-ceto-desogestrel, care este metabolitul progestativ activ (fig. 64).

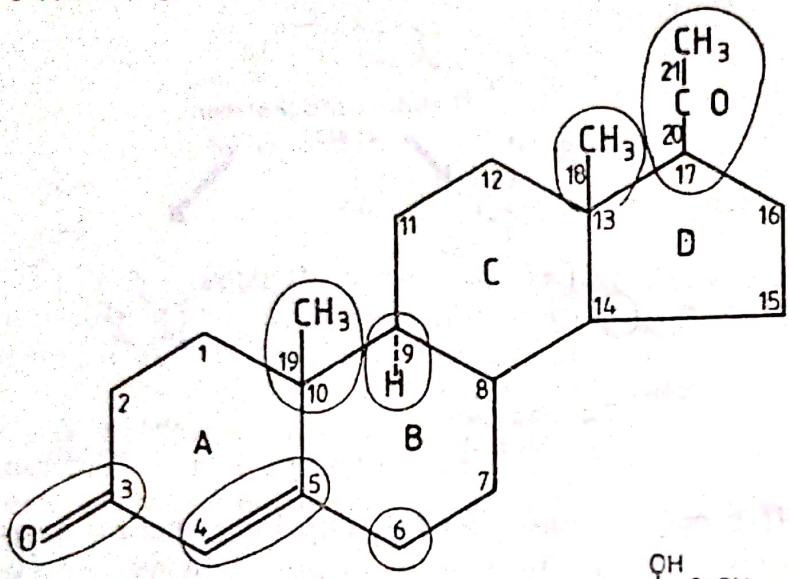


Fig. 62. Relațiile dintre structura chimică și activitatea progesteronilor (H. Rozenbaum, 1862).

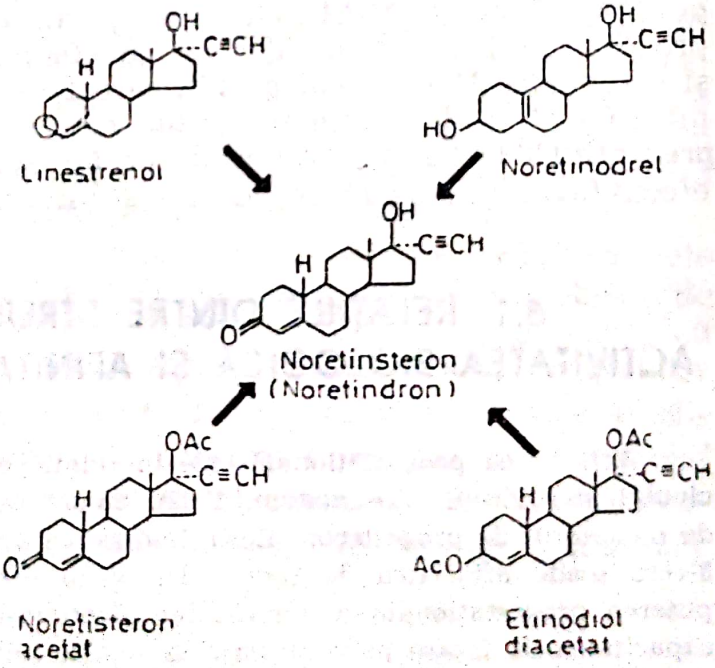


Fig. 63. Progesteroni care sînt transformați în norentidron după administrarea orală (E. Diczfalusy, 1979.

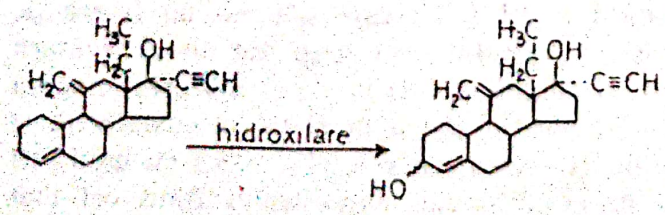


Fig. 64.

Scanned with OKEN Scanner

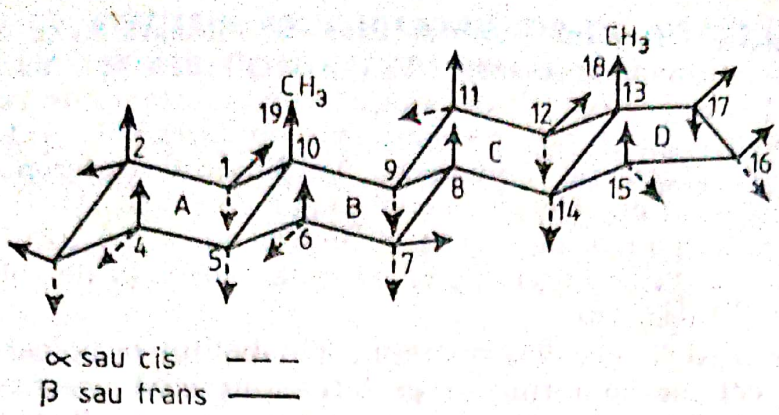


Fig. 65. Configurația spațială a androstanului.

Conformația spațială a progestagenilor are mare importanță privind activitatea biologică și fixarea de receptori a acestora. Substituenții *tarns* sau β sînt deasupra planului moleculei și *cis* sau α sub planul acesteia și se notează cu linii întrerupte (fig. 65).

Grupul etinil al progestagenilor este în poziția cis sau α. Configurația spațială a moleculei are mare importanță în fixarea pe receptori ; de exemplu, configurația α a norgestrelului este singura activă, 1-enantiomerii acestuia fiind inactivi. Unii progestageni manifestă flexibilitate, în sensul că se leagă de mai mulți receptori.

Au fost făcute studii care au urmărit proprietățile estrogene ale unor progestageni. Deoarece țesutul gras la femei în postmenopauză (dar și în perioada de activitate genitală) convertește androstendionul în estronă și testosteronul în estradiol, s-a urmărit dacă grupul 17 α-etinil-19-nortestosteron nu poate fi convertit în etinil estradiol. Se pare că grupul etinil al 19-norsteroizilor este rezistent la degradarea hepatică și numai cantități foarte mici sînt transformate în metaboliți estrogeni (sub 0,1%). Noretindronul, linestrenolul și etinodiolul induc cheratinizare vaginală la șobolănițe ovariectomizate, posibil printr-o conversiune hepatică sau intestinală în estrogeni, în cantități mici dar biologic semnificative.

6.1.1. AFINITATEA PENTRU RECEPTORI

Deoarece diversele substanțe progestative de sinteză au o afinitate inegală pentru receptorii de progesteron și unele au și afinitate pentru receptori de androgeni, estrogeni și corticoizi, este importantă din punct de vedere clinic alegerea unui progestativ pentru un tratament planificat. Efectele androgene ale unor progesteroni cresc riscul aterogenezei, provoacă apariția acneii și hirsutismului și, prin efectul anabolic, un exces ponderal. Fixarea de receptori s-a studiat pe organe țintă de animal, de exemplu inducerea uteroglobinei prin fixarea progestativului pe receptorii din uterul de iepure. În principiu se omogenizează organul care conține receptori, se elimină fragmentele subcelulare și nucleii (care pot fi separat studiați pentru receptorii nucleari) și în citosolul rămas se introduce o substanță marcată și se măsoară radioactivitatea complexului format din substanța marcată și receptor după îndepărtarea radioactivității nefixate. Substanța de referință trebuie să se fixeze specific pe receptorii de progesteron, să aibă o afinitate scăzută pentru alți receptori, să fie metabolic stabilă și să nu se fixeze și pe alte proteine plasmatice care pot polua țesutul omogenizat. Dacă nu există progestagenul marcat, se poate măsura afinitatea relativă față de o substanță de referință

Scanned with OKEN Scanner

marcată printr-o determinare competitivă. Se măsoară în ce măsură hormonul de determinant refulează substanța de referință marcată, fixată de receptor. Pentru receptorii de progesteron, substanța de referință este Org. 2058, pentru receptorii de estrogeni un estradiol — 17φ marcat, iar pentru receptorii de androgeni 5α-dihidrotestosteronul. Testarea la 37° pe celulele unui cancer mamar uman (celulele MCF 7) care au receptori de estrogeni, progesteron și androgeni, arată următoarele afinități relative ale unor progestageni față de substanța de referință marcată (E. Bergink) (fig. 66).

Se observă că 3-ceto-desogestrelul, metabolitul principal al desogestrelului este cel mai puternic progestativ; urmează levonorgestrelul și apoi noretisteronul (care este și metabolitul activ al linestrenolului și noretinodrelului). Noretinodrelul are afinitatea cea mai ridicată pentru receptorii de estrogeni și trebuie preferat alături de cyproteron în SOP și hiperandrogenii, iar afinitatea pentru receptorii de androgeni este cea mai crescută pentru levonorgestrel și este mai scăzută pentru noretisteron și 3-ceto-desogestrel.

Derivații 17 α-OH-progesteronului au afinitate crescută pentru receptorii de progesteron, nulă pentru megestrol și clormadinonă, foarte scăzută (MPA) pentru androgeni și relativ mică pentru receptorii corticoizi.

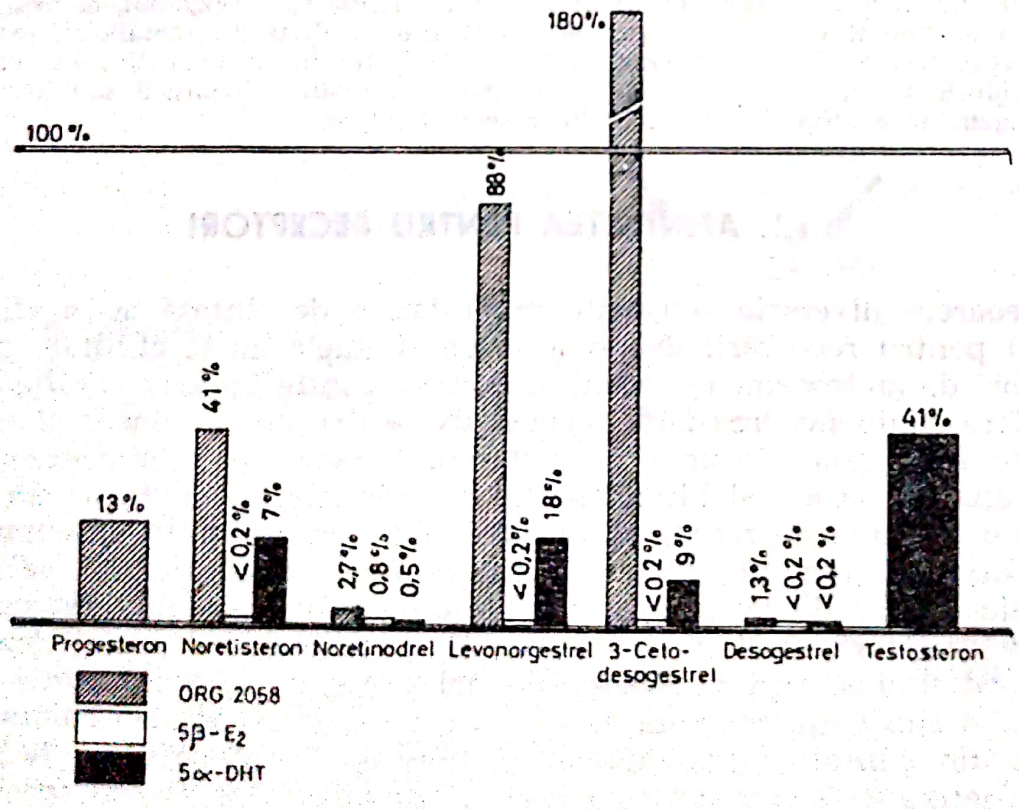


Fig. 66. Afinitatea relativă pentru receptorii de progesteron, androgeni și estrogeni a unor progestini pe celulele de cancer mamar MCF-7. Substanțele de referință cu afinitate 100% : ORG 2 058 pentru ReP, H^3E_2 pentru estrogeni și 5 α-DHT pentru androgeni (E. Bergink, 1982).

6.1.2. EFECTELE PROGESTATIVELOR DE SINTEZĂ ȘI ALE CONTRACEPTIVELOR ORALE

Modificările pe organele țintă și efectele metabolice generale au fost mai ales studiate în amestecurile estroprogestagene anticoncepționale și sînt variate în funcție de raportul dintre cei doi hormoni, de tipul de progestativ și dozele acestuia la femeile în activitate genitală și de prezența hormonilor endogeni. Datele rezultate de la animale nu pot fi extrapolate fără rezerve la om ; cel mai ilustrativ exemplu îl constituie faptul că megestrolul, clormadinona și MPA induc tumori mamare la cățele, fenomen care nu a fost demonstrat la om. Din contră, CO par să aibă unele efecte protective în producerea cancerului mamar și endometrial la om, iar MPA este un agent terapeutic eficace în cancerul endometrial cu RcP.

Acțiunea progestativelor asupra axei *hipotalamo-hipofizare* stă la baza terapiei anticoncepționale, alături de modificările endometrului și mucusului cervical. Makepiece a observat că progesteronul inhibă ovulația la iepuri și Pincus a demonstrat în 1955 că dozele mari de progesteron inhibă ovulația la femeie. F. Albright a constatat că estrogenii în doze potrivite inhibă ovulația la femei și a propus în 1945 folosirea acestora cu rol contraceptiv. Pincus a fost cel care a introdus combinația dintre un estrogen și un progestagen sintetic ca pilule contraceptive. Progestagenii inhibă ovulația prin suprimarea secreției mediociclice de vîrf de LH și într-o mai mică măsură și de FSH. Cu toate că nivelurile de vîrf de gonadotropine sînt suprimate, iar secreția tonică este scăzută sub CO combinate, o stimulare cu LRH mai provoacă un răspuns de FSH și de LH, sugerînd că inhibiția are loc la nivel hipotalamic și al centrilor de control supraetajați prin reducerea sau suprimarea secreției de LRH. Au fost demonstrați însă și receptori specifici pentru progestageni în hipofiza de șobolan și reducerea secreției de gonadotropine ar fi în parte datorată interferenței acestora cu receptorii membranari de LRH adenohipofizari. J. Spona a studiat *in vitro* pe culturi de celule hipofizare de șobolan influența unor progestageni asupra eliberării de hormoni gonadotropi stimulată de LRH și a constatat că inhibiția eliberării de LH este dependentă de tipul și concentrația progestativului. Există studii care au arătat și un efect direct inhibitor al progestagenilor asupra secreției ovariene de progesteron. La femeie, determinările plasmatice de E_2, P, FSH și de LH au arătat capacitatea de inhibiție a axului hipotalamo-hipofizar al diverselor progestagene : inhibiția secreției mediociclice de LH are loc cu 1 mg de linestrenol, noretindronă și cyproteron, cu 0,050 mg levonorgestrel și desogestrel și numai cu 0,030 mg Δ^{15} levonorgestrel. Asocierea etinil-estradiolului la un progestativ amplificată efectul inhibitor asupra secreției de LRH al fiecărui steroid considerat separat și pe acest principiu s-a bazat sinteza celor trei generații de CO cu doze din ce în ce mai mici de etinil estradiol (0,030 mg) și de progestative (0,150—0,050 mg). Cu doze mici de progestative „minipills" au fost observate variații ciclice de FSH și de LH, sugerînd că ovulația poate să aibă loc în aceste condiții, iar efectul contraceptiv este provocat de

Scanned with OKEN Scanner

modificarea glerei cervicale, ce împiedică pătrunderea spermatozoizilor sau modificarea endometrului care devine neprielnic ovoimplantării.

Mai multe studii au dovedit o creștere a prolactinei plasmatice după CO mai ales secvențiale, cu apariția de hiperplazii și chiar adenoame lactotrope, manifestate printr-un sindrom de amenoree — galactoree ; etinil estradiolul din produs este răspunzător de creșterea PRL.

Ovarele pot suferi un proces de fibroză stromală cu reducerea numărului de foliculi după administrarea prelungită de progestative, fenomen care explică instalarea unor amenorei și sterilități secundare după CO, de obicei reversibile. În administrările de scurtă durată, CO pot să favorizeze însă la femei sterile un fenomen „rebound", cu apariția ovulațiilor și sarcinilor după întreruperea tratamentului, fenomen relativ rar întîlnit în practică.

Progestagenii au efecte variate asupra endometrului uman în funcție de drog, doze și durata tratamentului. Modificările histologice sînt intricate la femei adulte cu acțiunea proliferativă a estrogenilor endogeni, cu componenta estrogenică din CO secvențiale sau combinate și cu unele acțiuni secundare estrogenice ale unor compuși (noretinodrelul). Au fost făcute studii asupra modificărilor specifice ale endometrului în disgenezii ovariene, la femei castrate și în menopauză sub influența diverselor progestative. Cele mai multe studii însă s-au ocupat de modificările endometrului sub influența CO. Introducerea mini-pilulelor care conțin numai progestogeni a permis o mai bună evaluare a efectelor directe ale acestora asupra endometrului.

Grosimea endometrului este micșorată în raport cu durata tratamentului. Cu doze mici de linestrenol, noretindron sau levonorgestrel se poate observa în primele 2 luni o pseudostratificare a epiteliului de înveliș a endometrului, cu reducerea ciliogenezei. Administrarea prelungită sau cu doze mari duce la subțierea stratului epitelial, care prezintă pe alocuri aglomerări nodulare celulare ; apar defecte de acoperire ale suprafeței și uneori capilare în stratul epitelial, responsabile de sîngerările mici intermitente (spotings) ce se observă după CO mai ales cu doze mici. Orificiile glandulare sînt protruzionate, uneori cu hiperplazii marginale de aspect polipoid. Suprafața epiteliului este neregulată și la SEM are un aspect fisurat. Glandele sînt reduse ca număr, lipsite de spiralare sau cu spirale reduse, uneori dilatate și cu epiteliu predominant atrofic. În primele luni se observă o vacuolizare bazală, care apoi dispare după cîteva luni de tratament. Edemul stromal este obișnuit prezent, localizat predominant sub stratul de înveliș și cu dispoziție zonală. Venele sînt dilatate și sînt situate superficial. Arterele spiralate sînt îngustate, subdezvoltate, uneori cu lumenul obstruat. Se observă în mod curent focare de pseudodecidualizare în stromă cu localizare subepitelială, perivasculară și periglandulară. Stroma apare densă și dezorganizată subepitelial, infiltrată difuz cu monocite și limfocite.

Epiteliul endocervical cilindric suferă adesea sub influența progestogenilor o metaplazie pavimentoasă cu hiperplazie bazală și a glandelor, care uneori au aspect adenomatos. Unele studii au găsit o incidență statistic crescută de displazii și CIS la femei tinere consumatoare de CO.

Scanned with OKEN Scanner

Se pare că sexualizarea precoce, poluarea sexuală, factorul spermatic și infecțiile virotice sînt vinovate de această incidență crescută a NIC la consumatoarele de CO.

Mucusul endocervical devine opac, redus cantitativ, cu vîscozitate crescută și filanță (Spinnbarkeit) scăzută. Dispare cristalizarea în ferigă după uscare, aspectul este numai celular. Pătrunderea și ascensiunea spermatozoizilor la testul Kremer este negativă. Aceste efecte se observă deopotrivă în administrarea numai a progestogenilor, dar și în amestecuri estro-progestative. Efectul progestativ fiind predominant, explică de ce într-o terapie cu mini-pilule cu toată prezența ovulațiilor, fecundația nu are loc.

Asupra *epiteliului vaginal* progestinii blochează diferențierea spre stratul superficial; la examenul citovaginal hormonal se observă o reducere a indicilor acidofil și picnotic și descuamarea are loc predominant din stratul intermediar. Cînd progestativele sînt administrate sub formă de pilule anticoncepționale, modificările frotiurilor sînt variate în raport cu dozele de etinil estradiol, cu puterea progestativă a progestagenului și cu efectul androgen al acestuia. Se observă la femei consumatoare de CO o incidență mult crescută a colpitelor micozice adesea recidivante, supărătoare, greu de asanat fără întreruperea contraceptivelor.

Efectele progestativelor și a CO asupra sînilor. Relativ frecvent după administrarea de preparate contraceptive apare o senzație de tensiune dureroasă a sînilor, care a fost corelată cu componenta estrogenică a CO. Unele mastodinii și mastopatii chistice răspund favorabil la o terapie cu progestative, de exemplu linestrenol, administrat între zilele 5 și 25 ale unui ciclu menstrual.

În ciclurile menstruale bifazice, ovulatorii, prezența mastodiniei este relativ frecventă și uneori se pot obține ameliorări prin inhibiția ovulației. Reducerea componenței estrogene sau progestagene dintr-un CO nu coincide totdeauna cu ameliorarea mastodiniei. Componenta estrogenică din CO, prin stimularea secreției de prolactină contribuie la apariția unor galactorei care răspund favorabil la un tratament cu 2-bromergocriptină. Un aspect mult dezbătut și controversat îl constituie riscul de neoplazii mamare, consecutiv folosirii îndelungate de CO. În 1978 un grup al OMS a stabilit pe baza unui studiu că pilulele contraceptive combinate nu exercită o acțiune adversă sau favorabilă privind riscul de cancer mamar. Totuși grupul a stabilit că ar exista unele riscuri la femei tinere sub 20 de ani, la cele cu neoplazii benigne mamare și la cele ce folosesc CO înainte de prima naștere. Kalache a ajuns la concluzii similare în 1983, dar a lărgit grupul de risc prin CO la femei foarte tinere, nulipare, cu istoric de tumori mamare și familie și la cele din perioada perimenopauzică. Într-un studiu a lui Pike din 1983 s-a apreciat riscul relativ (RR) de 2 la femei sub 25 de ani, ce au consumat CO 4—6 ani și de 5 la peste 6 ani. Pike a corelat riscul de cancer cu „puterea progestativă" din CO. În Franța, pe un studiu făcut de Le și colab. în 1984 nu a putut fi demonstrată o creștere a riscului de cancer mamar prin CO; din contră, folosirea CO reduce RR la 0,55. Olssen însă, pe un studiu din 1983 constată un risc mare de cancer mamar la consumatoare de CO sub 20 de ani cu un RR de 11,5 și de 3,3 între 20 și 24 de ani. Stadel în 1985 a comparat un număr mare de cazuri de cancere mamare și de controale selecționate

Scanned with OKEN Scanner

pe baza unor criterii destul de riguroase ; prevalența cancerului mamar în grupul consumatoarelor de CO a fost asemănătoare cu a celor care nu au folosit contraceptive sau agenți progestaționali și nu a putut stabili vreo relație privind riscul relativ în funcție de vîrstă, gestație, tumori benigne preexistente și durata folosirii CO. Studiile statistice compară însă pe perioade scurte, cu CO variate și cu metodologii nu lipsite de critici riscul de cancer mamar prin CO.

Studiile lui T. Anderson din 1986 privind efectele estrogenilor și progestagenilor asupra țesutului mamar, au arătat că atît în ciclurile normale ovulatorii, cît și după administrarea de progestative sau CO nu se observă modificări caracteristice hormonale cum sînt cele de la endometru. Acumularea de mucopolizaharide acide avide de apă sub influența estrogenilor în țesutul interstițial lobular ar fi responsabilă de tensiunea dureroasă a sînilor sub estrogenii endogeni, fenomen care poate fi diminuat prin scăderea EE_2 din CO sau de efectele androgene ale progestagenilor. Mitozele și apoptozele au o evoluție paralelă, moartea celulară fiind maximă în faza luteală și precedînd cu 3 zile vîrful maxim de mitoze. Fenomenul nu este diferit la consumatoarele de CO, indiferent de formulări, comparativ cu femeile cu cicluri normale. Factorul de creștere al epidermului (EGF) a fost găsit crescut în acinii mamari la consumatoarele de CO. Cînd s-a variat progestagenul din ciclurile artificiale pentru a i se urmări efectele asupra creșterii celulare, nu au fost găsite diferențe asupra ratei de încorporare a timidinei tritiate și din datele actuale nu se pot trage concluzii valide asupra vreunui efect tumorigen al progestativelor asupra țesutului mamar. Așa cum s-a mai arătat, derivații de 17-OH-progesteron (megestrolul, clormadinona și MPA) induc proliferări nodulare mamare la cățele, fenomen observat și după administrarea progesteronului natural. Mai multe studii au arătat lipsa unui astfel de efect la specia umană și au demonstrat că pentru testarea sensibilității la om pentru progestative cîinele nu este un animal propice.

6.2. EFECTELE METABOLICE

6.2.1. FUNCȚIA HEPATICĂ

Dozele mari de noretisteron cresc nivelurile de transaminaze (S-ALAT, S-ASAT și S-GT) și rata de eliminare a BSP ; același fenomen a fost observat și cu MPA, dar nu și cu megestrol, chiar în doze zilnice mari de 20—30 mg. Așa cum s-a mai arătat, unii progestageni acționează ca prohormoni (linestrenol, noretinodrel, desogestrel) și sînt transferați în produși metabolici activi de ficat, supunînd astfel hepatocitul la un efort funcțional în plus. Hormonii C-17 alchilați (etinil-estradiolul și unii compuși din grupul 19-norsteroizilor) stimulează sinteza lecitinei hepatice pe calea I, ce duce la creșterea acidului palmitic și scăderea celui stearic. De asemenea, s-a constatat că acești derivați cresc sinteza acizilor dihomogamalinolenic și arahidonic, precursori ai sintezei prostaglandinelor ce ar putea să contribuie prin tromboxan (TxA_2) la compli-

Scanned with OKEN Scanner

cațiile trombotice ce apar după CO. S-a constatat că femeile care au avut un icter colostatic în timpul sarcinii, fac cu o frecvență crescută recidive dacă folosesc CO, mai ales dacă compusul estrogenic este mestranolul (B. Astedt, 1982). Mai multe studii au remarcat frecvența crescută a colecistopatiilor la consumatoare de CO, ceea ce a fost pus în relație cu creșterea colesterolului din bilă. Au fost observate adenoame și hiperplazii nodulare focale la consumatoarele de CO și ocazional, carcinoame hepatocelulare. Adenoamele hepatice, care sînt rare, pot să se rupă și să provoace hemoragii intraabdominale. Din fericire, aceste tumori sînt foarte rare și studiul RCGP nu a identificat nici un caz la 116 000 femei/ani consumatoare de CO. Folosirea steroizilor sexuali este contraindicată la bolnave cu afecțiuni hepatice și la cele aparent normale este necesară testarea ritmică a funcției hepatice în timpul administrării acestor droguri. De asemenea, CO sînt contraindicate în unele defecte enzimatice genetice (boala Gilbert, sindrom Rotor și în porfirii.

6.2.2. METABOLISMUL GLUCIDIC

Norsteroizii cresc insulina serică și scad toleranța la glucoză. Se pare că grupul α-etinil al 19-norsteroizilor și etinil-estradiolul sînt răspunzători de aceste efecte, dar au fost observate modificări similare — deși mai reduse ca intensitate — și după tratamente cu MPA, care ar acționa prin fixarea pe receptorii de glucocorticoizi și androgeni, inducînd efecte hiperglicemiante. După administrări prelungite de progestageni și CO au fost observate niveluri crescute de glucoză și insulină plasmatică, în general reversibile după stoparea acestor tratamente, cu toate că au fost comunicate și rare cazuri în care aceste modificări au rămas permanente și au necesitat tratament corectiv. Constituie persoane de risc femeile care au avut o hiperglicemie în timpul sarcinii, cele cu istoric de diabet în familie, cu obezitate și vîrstă mai avansată. Creșterea glicemiei sub progestative s-ar putea explica prin stimularea GH, creșterea cortizonului liber sau prin alterarea receptorilor de insulină și a consumului de piridoxină. În CO variațiile conținutului de progestagen determină aceste modificări, dar nu și cele ale etinil-estradiolului. Studiul receptorilor de insulină din hematii și monocite, al glicemiei și insulinemiei a arătat că norgestrelul etinodiolul diacetat și noretindrona provoacă în ordine aceste tulburări ale echilibrului glicemic, iar megestrolul și clormadinona sînt lipsite de aceste efecte. Mai multe studii au arătat că tulburările echilibrului glicemic sub progestative mai ales incluse în CO administrate timp îndelungat, se asociază adesea cu ateroscleroză.

6.2.3. METABOLISMUL PROTEIC

Progestativele din grupul 19-norsteroizilor, dar și MPA în mai mică măsură, prin fixarea pe receptorii androgeni, au efecte anabolice cu creșterea în greutate. Aceste modificări sînt variabile în raport cu tipul de progestogen și dozele folosite. Levonorgestrelul și noretindrona scad

Scanned with OKEN Scanner

sinteza hepatică de SHBG, PZP, CBG și TBG. Scăderea SHBG crește concentrația plasmatică a testosteronului liber și a DHT, explicînd astfel efectele androgene (acnee, hirsutism) care se observă uneori după CO. Aceste efecte sînt diminuate cu desogestrel și lipsesc cînd în CO este inclus noretinodrelul, care are și efecte estrogene și cyproteronul, care este un antiandrogen.

6.2.4. METABOLISMUL LIPIDIC

Lipidele sînt insolubile în apă și sînt transportate în plasmă ca lipoproteine. Lipoproteinele cuprind componenți proteici, apoproteine și lipidele de transportat, trigliceridele, colesterolul și fosfolipidele. Prin ultracentrifugare lipoproteinele au fost clasificate în funcție de densitatea lor în : (1) lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL), care corespund la separarea electroforetică cu pre- β lipoproteine ; (2) lipoproteine cu densitate joasă (LDL), care corespund β-lipoproteinelor ; și (3) lipoproteinele cu densitate ridicată (HDL), care corespund la separarea electroforetică cu α-lipoproteinele. VLDL sînt sintetizate în ficat și intestin și transportă mai ales trigliceridele din intestin și ficat la țesuturi, unde sînt hidrolizate de lipoprotein-lipază în glicerol și acizii grași, surse de energie metabolică. O parte din apoproteina B este cedată în ficat din VLDL în LDL. LDL transportă mai ales colesterolul în plasmă, pe care-l cedează țesuturilor și glandelor endocrine pentru sinteza hormonilor steroizi. Creșterea LDL se asociază cu creșterea depunerii colesterolului sub intima arteriolelor, cu procesul de ateromatoză. HDL_3, o fracțiune a HDL, scoate prin difuziune prin membranele celulare colesterolul liber din țesuturi, care este esterificat la suprafața HDL prin lecitin colesterol acil-transferază și formează HDL_2. Scăderea HDL și mai ales a HDL_2, prin reducerea ratei de îndepărtare a colesterolului din țesuturi, favorizează ateroscleroza. Scăderea HDL se asociază cu creșterea apolipoproteinei B. După pubertate se observă la tinerele femei o creștere a trigliceridelor și a HDL-colesterolului față de LDL-colesterol sub influența estrogenilor, spre deosebire de bărbați, la care există niveluri mai joase de trigliceride și de HDL, iar procesul de ateroscleroză este mai accelerat. La menopauză scade HDL-C și crește LDL-C. Estrogenii sînt antiaterogeni și exercită un efect mai protectiv asupra accidentelor cardiovasculare (infarct miocardic, hemoragii și tromboze vasculare cerebrale și periferice) la femei decît la bărbați. Într-adevăr, incidența infarctului miocardic este foarte scăzută la femei în perioada de activitate genitală și valorile tind să se egalizeze după 5 ani de la menopauză cu cele de la bărbați. Pe de altă parte, administrarea de estrogeni la bărbații cu risc sau antecedente de infarct, nu a ameliorat rezultatele, iar incidența accidentelor vasculare la bărbații tratați cu estrogeni pentru cancere prostatice a fost mai mare decît la un lot martor. S-a constatat că în afara sexului și vîrstei, există și alți factori de risc cardiovascular și anume hiperlipemia și hipercolesterolemia, fumatul, diabetul, obezitatea, HTA, consumul exagerat de alcool și o anumită structură psihică competitivă. După introducerea terapiei cu CO, s-a constatat o creștere importantă

Scanned with OKEN Scanner

a incidenței infarctului miocardic și a accidentelor vasculare cerebrale la femei consumatoare de CO și acest risc a fost amplificat de factori de risc : vîrsta de peste 35 de ani, consum neîntrerupt de CO peste 5 ani, fumatul, HTA, hiperlipidemiile constituționale, diabetul, obezitatea și sedentarismul. S-a constatat că terapia cu CO crește nivelurile plasmatice ale trigliceridelor cu 50% și ale colesterolului cu 5—10% (R. Knopp, 1982). Creșterea trigliceridelor și a VLDL-trigliceridelor este în directă relație cu doza de EE_2 din CO. V. Vynn, a demonstrat pe studii cu CO și numai cu progestogene că acestea din urmă determină scăderea HDL și a raportului HDL-C/LDL-C. Scăderea HDL interesează în principal HDL_2, care exercită efecte antiaterogene și favorizează depunerea colesterolului sub formă de ateroame sub intima arteriolară. În ordinea magnitudinii, levonorgestrelul scade cel mai mult HDL_2, chiar în doze mici de 0,150 mg și o modificare mai mică survine cu noretindrona acetat în doze de 1 mg/zi. Derivații de 17α-OH-F sînt lipsiți de aceste efecte. Alături de accelerarea aterosclerozei prin scăderea HDL_2, progestagenii din grupul 19-norsteroizilor în sinergie cu EE_2 din CO determină o creștere a substratului seric de renină (angiotensinogenului) și a activității reninei plasmatice, favorizînd — mai ales la persoanele predispuse — instalarea unei hipertensiuni arteriale. Aceste efecte sînt prezente și atunci cînd sînt folosite doze mari și prelungite de MPA. Studiile efectuate de RCGP au ajuns la concluzia că HTA și accidentele cardiovasculare erau în relație cu doza de progestativ din pilulele anticoncepționale (C. Key, 1982). Dar studiul a fost făcut cu 9 tipuri de progestative în doze variabile. În 1977, un studiu cu 3 tipuri de pilule ce conțineau noretindron acetat în doze de 1,3 și 4 mg și EE_2 constant (0,050 mg) a dovedit că accidentele cardiovasculare și periferice arteriale au crescut cu doza de noretindron din pilule. Studiind relațiile dintre dozele de progestativ din pilule ce conțineau o cantitate constantă de EE_2 (0,030 mg) și levonorgestrel 0,150 și 0,250 mg, Briggs a găsit relații inverse între dozele de progestativ și scăderea HDL și directe cu incidența bolilor cardiovasculare. Scăderea conținutului de progestative din CO sau sintetizarea unor noi produse cu efecte mai scăzute asupra metabolismului lipidic cum este desogestrelul a redus, dar nu a suprimat riscul accidentelor cardiovasculare.

Riscul de accidente cardiovasculare potențial letale cuprinde : infarctul miocardic, accidentele vasculare cerebrale hemoragice sau trombotice, boala tromboembolică venoasă. Riscul de infarct miocardic crește cu : vîrsta peste 35 de ani, folosirea neîntreruptă de CO peste 5 ani, fumatul, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, diabetul, un istoric de HTA familiară, HTA și eclampsie în timpul sarcinilor și un tip de sistem nervos competitiv. Folosirea CO crește de 4 ori riscul de infarct miocardic ; fumatul (peste 25 de țigări pe zi) amplifică riscul relativ (RR) la 39. Dacă sînt asociate folosirea CO cu fumatul și HTA, riscul crește de 170 de ori (I. Fraser, 1986). Sub 25 de ani, folosirea CO este cu risc minim, între 25—30 de ani 2 din 3 infarcte la 100 000 femei pot fi atribuite CO, iar peste 40 de ani 50 din 75 de infarcte sînt prin CO. Aproximativ 5% din consumatoarele de CO fac o HTA dacă folosesc pilulele

mai mult de 5 ani. Adesea, accidentele vasculare cerebrale apar la persoane cu HTA și sînt precedate de crize de migrenă, care constituie contraindicații pentru folosirea CO.

În alterarea mecanismului hemostazei sînt implicate deopotrivă ambele componente ale CO. În peretele arterial, prin modificarea lipoproteinelor și în special HDL_2 progestagenele favorizează ateromatoza cu lezarea intimei și agregarea consecutivă trombocitară ; posibil și prin creșterea tromboxanului. EE_2 poate interveni secundar prin modificarea factorilor coagulării : creșterea fibrinogenului, a factorilor VII, VIII, IX, X și XII, scăderea antitrombinei III și a activatorilor tisulari ai plasminogenului. De asemenea, CO cresc probabil prin EE_2 complexele de monomeri de fibrină prezente la 27% din consumatoarele de pilule (Mammen, 1982). Boala tromboembolică venoasă este direct dependentă la consumatoarele de CO de componenta estrogenică a preparatului și unele studii au corelat incidența BTO în relație directă cu cantitatea de EE_2 din pilule ; pilulele combinate actuale conțin numai 0,030 mg EE_2 și frecvența BTE a scăzut paralel cu conținutul de EE_2 din CO. Se consideră acum acceptabile CO care conțin 0,30 mg EE_2 și 0,150 mg desogestrel sau levonorgestrel sau 1 mg de noretindron.

6.2.5. ANOMALII CONGENITALE

Incidența anomaliilor congenitale la femei ce au folosit CO înainte de instalarea unei sarcini nu pare să fie mai mare decît la alte femei. S-a constatat pe unele studii la femei ce au consumat înainte CO, apariția unei HTA relativ precoce în sarcină, urmată adesea de avorturi, nașteri premature și o dezvoltare întîrziată intrauterină fetală. La fetii de sex feminin expuși intrauterin la CO, care conțin preparate de 19-norsteroizi, s-au constatat anomalii ale organelor genitale externe. De aceea, progestativele, cu excepția alilestrenolului (gestanon), sînt contraindicate în sarcină.

6.2.6. SECREȚIA LACTATĂ

Este diminuată prin folosirea de CO în timpul lăuziei ; componenta estrogenică pare să participe mai mult la reducerea secreției lactate. Nu există studii care să evalueze riscurile la nou-născut și la copii mai mari care au fost expuși steroizilor contraceptivi din lapte la mamele ce au consumat CO în timpul alimentării la sîn.

6.2.7. MODIFICĂRILE DE CICLU MENSTRUAL

Folosirea contraceptivelor cu conținut numai de progesteron în doze mici sau combinațiile cu doze joase se însoțesc adesea de sîngerări intermitente (spoting). Sîngerări mai mari pot să apară dacă femeia uită să consume regulat pilulele. Cînd se administrează MPA în scop contracep-

Scanned with OKEN Scanner

tiv, pot de asemenea să apară sîngerări neregulate în primele luni, după care menstrele se distanțează și se poate instala o amenoree, de obicei reversibilă.

Amenoreea după pilule (postpill amenorrhea) apare la 5% din consumatoarele de CO și este în relație cu tipul și dozele de steroizi, ritmul de administrare și durata folosirii. Adesea se însoțește de o creștere a prolactinei și de galactoree (postpill amenorrhea-galactorrhea). Amenoreea fără galactoree este adesea reversibilă spontan după cîteva luni, iar cea cu galactoree răspunde favorabil la terapia cu 2-bromergocriptină. Sterilitatea după CO nu este de obicei permanentă și răspunde la inductoare de ovulație și la ergocriptină.

6.2.8. NEOPLASMELE

Așa cum s-a arătat, progestativele și CO nu par să contribuie la creșterea frecvenței cancerelor de sîn, col și ovare, pentru acestea din urmă ar avea chiar un rol protectiv, ca și pentru cancerul endometrial. CO participă direct la apariția destul de rară (3 la 10 000 femei/ani) a adenoamelor și hiperplaziilor focale nodulare hepatice și cu o frecvență mai mare a hiperplaziilor și adenoamelor lactotrope hipofizare. S-a susținut și apariția cu o frecvență crescută a melanoamelor maligne. Fibroamele uterine constituie contraindicații pentru folosirea CO, dar progestativele de tip MPA și linestrenol pot fi administrate pentru a împiedica proliferările hiperplazice endometriale.

6.2.9. ALTE REACȚII ADVERSE ALE CO

Cuprind grețuri și vărsături, care apar obișnuit după ingestia primelor pilule și dacă sînt persistente pot ceda după schimbarea tipului de CO sau oprirea medicației. Creșterea în greutate apare mai ales după progestative cu efecte asociate androgene, dar de obicei după cîteva cicluri de tratament se stabilește un echilibru ponderal ; mai rar se poate observa o scădere în greutate. Conținutul crescut de estrogeni se asociază uneori cu senzația de tensiune mamară, care se ameliorează cu CO cu conținut de EE_2 mai mic. Se observă adesea modificări ale libidoului în sensul exacerbării sau diminuării acestuia. Uneori apar cefalalgii și manifestări de migrenă, care dacă sînt de tip focal, constituie o contraindicație pentru CO. Contraceptivele cu 19 norsteroizi dau uneori acnee, seboree și hirsutism și trebuie alese în acest caz preparate cu noretinodrel, desogestrel sau mai bine cu cyproteronă. Mai pot să apară erupții cutanate diverse, cloasma, colpite micozice rebele, un sindrom uretral, boli oculare (retinite, conjunctivite, leziuni de cornee prin lentile de contact) uneori tulburări de comportament, stări anxioase și depresive și un sindrom premenstrual.

Scanned with OKEN Scanner

6.3. APLICAȚII CLINICE ALE PROGESTAGENILOR

6.3.1. AVORTURILE HABITUALE ȘI AMENINȚĂRI DE AVORT

Denumirile de progestogene, progestagene sau progestative de sinteză ar sugera efecte favorabile în instalarea și menținerea gestației; entuziasmul folosirii progestativelor de sinteză în scopul menținerii unor sarcini periclitate s-a stins relativ repede. Considerîndu-se progesteronul „gardianul sarcinii", după 2—3 decenii, în care obstetricienii s-au convins de eficacitatea îndoielnică a acestuia în terapia unor avorturi habituale, s-a stipulat că viteza dispariției sale din plasmă prin degradare rapidă și stocare în țesutul gras ar fi cauza acestor insuccese; descoperirea progestativelor orale al căror timp de înjumătățire este mult mai lung (progesteronul 3—4 minute, noretindronul 4 ore, noretinodrelul și levonorgestrelul peste 24 de ore) s-a sperat că eficacitatea acestora va fi incomparabil mai mare datorită acțiunii prelungite și activității progestative mult mai mari. De fapt sînt rare studiile care au plecat de la constatarea unui deficit progesteronic placentar real, care să justifice o astfel de terapie. După aplicarea tratamentelor cu progestagene pentru menținerea unor sarcini periclitate, s-a constatat că derivații de 19-nortestoteron și chiar MPA induc masculinizarea organelor genitale ale fetilor feminini. Prin ridicarea pragului de excitabilitate miometrială progestagenii împiedică eliminarea unei sarcini oprită în evoluție, putînd genera sindroame de făt mort și reținut. Din toate progestagenele „a supraviețuit" doar alilestrenolul (Gestanon), gestagen sintetizat de firma Organon, lipsit de efecte androgene, care ar activa trofoblastul în sinteza de progesteron propriu. Se administrează în doze de 3—6 comprimate de 5 mg/zi în iminențe de avort și 1—3 comprimate/zi în avorturi habituale, iar unele statistici au comunicat rezultate favorabile în comparație cu alte terapii.

6.3.2. STERILITATEA „IDIOPATICĂ" ȘI FENOMENUL „REBOUND"

Aria sterilităților idiopatice s-a restrîns mult în urma progreselor obținute de endocrinologia ginecologică modernă. Pincus a convins pe J. Roch să folosească Enovidul ca o metodă nouă de tratament în sterilități dishormonale. După 2—3 cure de tratament, în care axul hipotalamo-hipofizo-ovarian este inhibat, apare un efect „rebound" (de bumerang) asupra gonadostatului cu creșterea mediocilică de LH, cu apariția ovulației și eventual instalarea unei sarcini. Unele rezultate au stimulat pe entuziaști și mai sînt și în prezent unii creduli întîrziați care mai încearcă această metodă. Poate că Pincus a urmărit să tatoneze opinia publică și reacțiile unor reprezentanți ai moralității și convingerilor religioase ai vremii pentru introducerea contraceptivelor orale. În realitate, folosirea CO după un bilanț de aproape 3 decenii a dovedit instalarea mai frecventă a unor amenorei și sterilități după întreruperea acestora, care necesită alte tratamente pentru rezolvarea lor.

Scanned with OKEN Scanner

6.3.3. TESTUL LA PROGESTERON ÎN AMENOREI

Pentru investigarea cauzelor unei amenorei se folosește testul la progesteron și unii au folosit acest test pentru diagnosticul precoce al unei sarcini. Folosirea alternativă a progestativelor de sinteză este periculoasă în primele săptămîni de sarcină pentru riscul malformativ și nu este justificată mai ales în prezent, cînd dispunem de metode precise de diagnostic imunologic precoce al sarcinii.

6.4. TULBURĂRI DE CICLU MENSTRUAL

6.4.1. METROPATIILE HEMORAGICE PREMENOPAUZICE

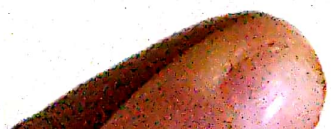
Date de o stimulare estrogenică nebalansată de progesteron, prin lipsa formării de corpi galbeni, cu hiperplazie endometrială beneficiază de o terapie cu progestogeni. Este necesară biopsia endometrială, care are și valoare hemostatică prin îndepărtarea endometrului hiperplaziat, dar mai ales care să excludă un cancer endometrial. Progestativele se pot administra între zilele 16—25 inițial socotite din ziua biopsiei și în continuare după prima zi a menstrei. Se instalează cicluri regulate de 27—28 de zile cu menstre de 4—5 zile, moderate cantitativ. Se pot administra MPA 5—10 mg/zi, linestrenolul (orgametril, endometril), 2,5—5 mg/zi sau clormadinona 1—2 mg/zi. Este de dorit ca durata tratamentului să nu depășească 3—6 luni.

6.4.2. METROPATIILE HEMORAGICE JUVENILE

Pot beneficia de un tratament hormonal care să înceapă cu estrogeni (de exemplu etinil-estradiol 0,100 mg, estradiol β, 1 mg sau sintofolin 1 mg/zi) pînă la oprirea hemoragiei, după care se reduc dozele de estrogeni (EE_2 0,050 mg) la care se pot asocia progestative obișnuit din ziua a 14-a de tipul MPA 5—10 mg/zi timp de 10 zile, realizîndu-se astfel un ciclu ca în CO secvențiale. În continuare, pentru prevenirea repetării hemoragiilor se pot administra 2—3 cure de CO din a treia generație (Marvelon, Nordette sau Diane).

6.4.3. INSUFICIENȚA DE CORP GALBEN

Dovedită prin determinări seriate de progesteron plasmatic sau pregnadiol urinar, eventual și printr-o biopsie de endometru, poate beneficia de un tratament de suplimentare cu progestine între zilele 15—25 ale ciclului. Dacă a apărut după CO sau se datorește unei hiperPRL tratamentul potrivit este cu 2-bromoergocriptină.



6.4.4. DISTROFIILE SCLEROCHISTICE OVARIENE

După rezecții parțiale de ovare, tulburarea irigației ovariene prin interceptarea unuia sau ambelor vase (ramul lombo-ovarian sau utero-ovarian) sau a arcadei vasculare din mezosalpinx, adesea în urma extirpării unei trompe pentru sarcină ectopică, sau după o anexectomie și în urma intervențiilor pentru inflamații, ovarele sau ovarul restant reacționează invariabil prin distrofiere chistică. Aceasta se însoțește de durere în micul bazin, meno-metroragii și adesea și de sterilitate. În aceste cazuri, terapia cu progestative sau mai bine cu CO, care prin punerea ovarelor în repaus duce la involuția formațiunilor chistice, după 3—6 luni duce la rezultate satisfăcătoare. Uneori însă, formațiunile chistice distrofice reapar și necesită reluarea unor cure de scurtă durată.

6.4.5. ENDOMETRIOZA PELVIANĂ

Beneficiază de un tratament care urmărește atrofia insulelor de endometru eratic printr-o terapie cu progestative. Se bucură de oarecare faimă linestrenolul în doze relativ mari : 10—20 zile de 3 ori 1 tbl/zi, alte 10—20 zile de 2 ori 1 tabl/zi și apoi cîte o tabletă de 5 mg timp de 3—6 luni, după care se reevaluează starea bolnavei, o intervenție fiind lipsită de discurile unei diseminări a insulelor endometriale. Un androgen slab, danazolul este actualmente preferat terapiei cu progestative.

Cancerul endometrial cu receptori de progesteron beneficiază de o terapie cu progestative din grupul 17-OH-progesteronului acetat, în special MPA. Se folosesc doze mari fie peroral (MPA tablete) fie Depo-Provera intramuscular în doze de 1 g săptămînal sau dispozitive de silastic impregnate cu MPA, intrauterin. Selectarea cazurilor, dozele, durata tratamentului sînt pe larg discutate la terapia adjuvantă hormonală a cancerului endometrial.

6.4.6. MASTOPATIA CHISTICĂ ȘI FIBROADENOAMELE MAMARE

Sînt mai rare la femeile ce folosesc progestini sau CO.

Dismenoreea beneficiază într-o proporție importantă de ameliorări prin folosirea progestativelor și a CO, dar SMP într-o proporție controversată, uneori se accentuează sub CO.

Scanned with OKEN Scanner

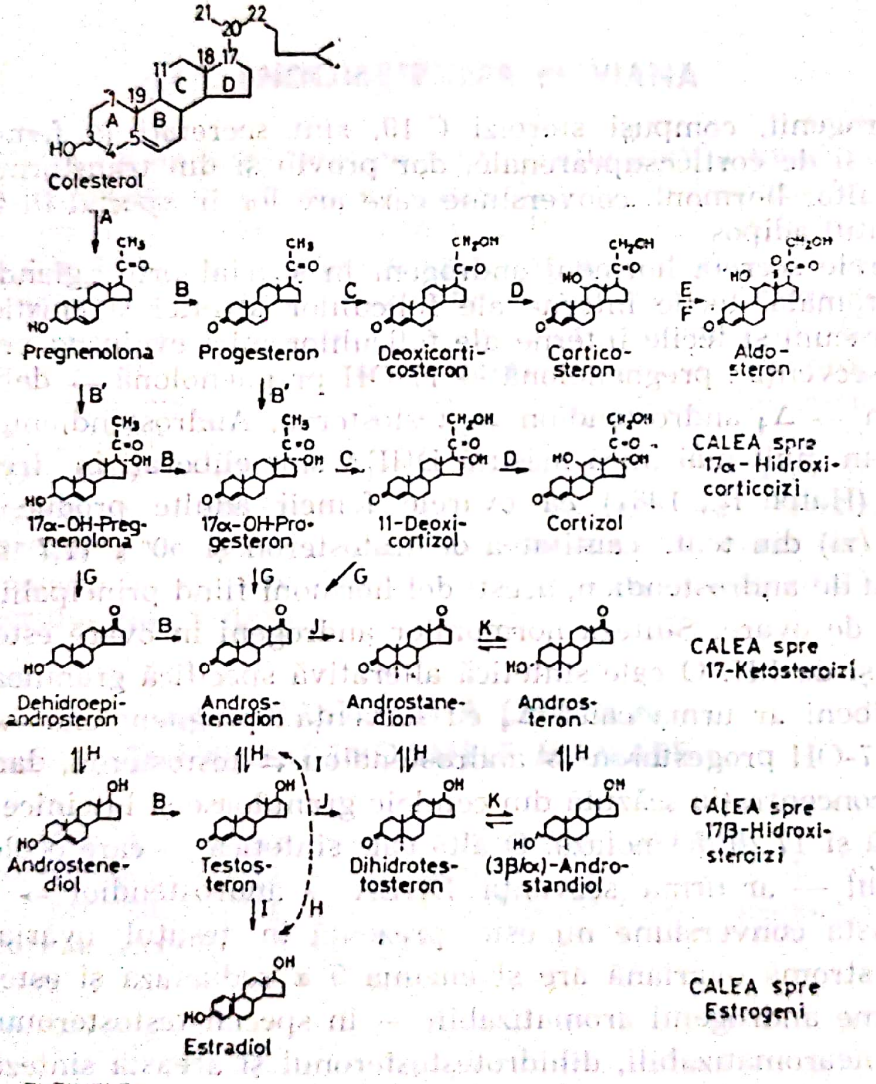
7. ANDROGENII

Androgenii, compuși steroizi C 19, sînt secretați la femeia adultă de ovare și de corticosuprarenale, dar provin și din transformarea periferică a altor hormoni, conversiune care are loc în special în ficat, piele și în țesutul adipos.

Ovarele secretă hormoni androgeni în special prin „glanda interstițială" stromală, tecile interne ale foliculilor atretici și chistici degenerativi, precum și tecile interne ale foliculilor mici evolutivi pe calea Δ 5, urmînd secvența : pregnenolonă → 17-OH pregnenolonă → dehidroepiandrosteron → Δ_4 androstendion ⇄ testosteron. Androstendionul, testosteronul și în mult mai mică măsură DHEA sînt eliberați în circulație. S-a apreciat (Hatch R., 1981) că ovarele femeii adulte produc cam 25% (0,06 mg/zi) din toată cantitatea de testosteron și 50% (1,7 mg/zi) din producția de androstendion, acești doi hormoni fiind principalii androgeni secretați de ovare. Sinteza hormonilor androgeni în ovare este stimulată de FSH și de LH. O cale sintetică alterativă specifică granuloasei și corpilor galbeni ar urma calea Δ_4 cu secvența : pregnenolonă → progesteron → 17-OH progesteron → androstendion ⇄ testosteron, dar este limitată de concentrația scăzută din celulele granuloase și luteinice de 17 α hidroxilază și 17,20 desmolază. O altă cale sintetică — care ocolește androstendionul — ar urma secvența DHEA → androstendiol → testosteron, dar această conversiune nu este prezentă în țesutul ovarian. Țesutul tecal și stroma ovariană are și enzima 5 α-reductază și este capabil să transforme androgenii aromatizabili — în special testosteronul — în androgeni nearomatizabili, dihidrotestosteronul și această sinteză este posibilă în foliculii mici degenerativi lipsiți de aromatază.

Prin zonele reticulate suprarenalele secretă cea mai mare parte a androgenilor la femeie ; se consideră că acestea produc zilnic 7 mg de DHEAS, 5,5 mg de DHEA, 1,8 mg de androstendion și 0,06 mg de testosteron. Dihidroepiandrosteronul sulfat (DHEAS), dihidroepiendrosteronul (DHEA), androstendionul (A), împreună cu androstandionul și androste-

ronul constituie grupul 17-cetosteroizilor (17 CS) plasmatici și urinari și sînt androgeni slabi. Aceștia sînt în parte convertiți în circulație și în organele țintă în androgeni puternici, care cuprind testosteronul (T), dihidrotestosteronul (DHT), androstendiolul (Ad) și 3α și 3β androstandiolii (A-dioli). Aceștia din urmă constituie grupul 17β hidroxisteroizilor și se formează din 17 CS printr-o singură secvență enzimatică. Figura 67 rezumă principalele căi ale sintezei hormonilor steroizi suprarenali din colesterol și enzimele implicate. Fluxul principal în sinteza androgenilor este spre stînga și în jos, ultimele 2 rînduri rezumînd căile principale sintetice ale 17 CS și 17β hidroxisteroizilor (R. Hatch).



ENZIMELE:

A = C_{20-22} Desmolaza
B = Δ^5-3β-HSD (3β-OL)
B' = 17α-Hidroxilază
C = 21-Hidroxilază
D = 11β-Hidroxilază
E = 18-Hidroxilază
F = 18-OH-Oxidază
G = C_{17-20} Desmolază
H = 17-KS OX-Reductaza
I = Aromatază
J = 5α-Reductază
K = 3-KS OX-Reductaza

Fig. 67.

7.1. ANDROGENII NATURALI

Cortextul suprarenal secretă androgeni slabi, direct sau cu produși intermediari în biosinteza cortizolului. Producția suprarenală de androgeni se află sub controlul ACTH. Administrarea de ACTH crește rata de secreție a androgenilor suprarenali, iar glucocorticoizii o scad. Au fost imaginate teste, în special cu dexametazonă, pentru a se putea diferenția producția de androgeni suprarenali de cei ovarieni. Aceste teste au fost asociate cu teste de stimulare ovariană cu LRH sau HCG sau de supresie cu CO. Androgenii și estrogenii modifică activitatea enzimelor care iau parte la biosinteza androgenilor. Maturizarea zonei reticulare care secretă androgeni se face la pubertate și ar putea fi în relație cu GH, un hormon al adrenarhei (Parker N., 1979) și posibil și cu prolactina (Vermeulen A., 1978).

Androgenii sînt produși nu numai prin secreția directă a ovarelor și suprarenalelor ; ei provin și dintr-o conversiune periferică din sînge și organe neendocrine. Aproximativ 50% din testosteronul plasmatic (0,12 mg/zi) provine din conversiunea periferică a androstendionului în organe neendocrine, în special în ficat, piele și grăsime. Femeile obeze au concentrații plasmatice mai ridicate de testosteron, chiar dacă nu sînt hirsute. Androstendionul constituie precursorul testosteronului și, așa cum s-a mai arătat, și al estronei, mai ales după menopauză. Evaluarea cantităților de androgeni secretați de ovare și de corticosuprarenale chiar la femei normale și la cele cu hiperandrogenii pentru identificarea sursei de hormoni androgeni s-a făcut prin cateterizarea venelor ovariene și suprarenale. Metodele de cateterizare comportă însă dificultăți tehnice și riscuri și pentru o evaluare mai precisă trebuie aplicate bilateral. Într-adevăr, între cele două vene ovariene concentrațiile androgenilor pot fi inegale în raport cu prezența unui număr inegal de foliculi, folicul matur sau a corpului galben. Pe lîngă dificultățile tehnice și riscuri, cateterizarea venelor suprarenale a fost supusă unor critici de interpretare. Eliberarea androgenilor suprarenali, în special a DHEAS se face pulsatil, valorile fiind paralele cu cele ale cortizolului și mai crescute în timpul nopții ; stresul intervenției falsifică rezultatele. Se admite în general că 60% din androgenii prezenți în organismul femeii adulte provin din suprarenale și 40% sînt de origine ovariană. Nivelurile plasmatice ale androgenilor nu sînt fin reglate, deoarece secreția de ACTH, LH și de FSH este controlată în special de nivelurile de cortizol, respectiv de estrogeni și de progesteron. Metabolismul periferic al androgenilor nu se află sub un control de feedback negativ.

7.1.1. FORMELE CIRCULANTE

Formele circulante ale principalilor hormoni androgeni (DHEAS, DHA, A, T, DHT și A-diol) din sîngele femeii adulte sînt sub formă liberă, dar mai ales sulfoconjugați. Sulfoconjugarea se face în special în suprarenale și în ficat, dar este posibilă și în alte țesuturi. Transportul sangvin al androgenilor se face sub formă de hormoni liberi activi pe organele

Scanned with OKEN Scanner

țintă, cuplați cu albumine care au o capacitate mare de transport, dar o afinitate mică pentru androgeni și mai ales fixați de o globulină transportoare (TeBG sau SHBG), care este comună și pentru estrogeni, dar care fixează cu o afinitate mai mare androgenii puternici (T, DHT). SHBG este sintetizată în ficat sub influența estrogenilor și a hormonilor tiroidieni și valorile medii ale acesteia sînt de 41,9±5,4 μg/l plasmă (Kim M., 1979). O scădere primară de SHBG a fost implicată în etiologia unor hiperandrogenii idiopatice și din SOP, iar una secundară în insuficiența hepatică și în hipotiroidii. TeBG crește mult în timpul sarcinii, paralel cu secreția placentară de estrogeni și de asemenea, după administrarea estrogenilor naturali și sintetici și după CO combinate.

Valorile plasmatice ale principalilor hormoni androgeni la femeia adultă determinate prin metode de fixare competitivă RIA arată variații destul de largi ; pentru evaluarea unei stări de hiperandrogenie trebuie determinate fracțiunile libere și cele legate de TeBG ale principalilor androgeni potenți și anume T, DHT și A-diol. Următoarele valori medii ale principalilor androgeni au fost găsite la femeia adultă normală de M. Kim și L. Rosenfeld (fig. 68).

Variațiile hormonilor androgeni în timpul ciclului menstrual au constituit subiectul mai multor studii. A. Vermeulen a determinat în 1976 zilnic niveluri plasmatice la 15 femei tinere cu cicluri ovulatorii prin metoda RIA. Determinările au arătat variații zilnice și individuale, dar cu o creștere semnificativă în perioada periovulatorie și cu valori mai scăzute în faza estrogenică incipientă și luteală avansată. Aceste variații, observate în special pentru T și A și în mai mică măsură pentru DHT, sînt prezente și la femei adrenalectomizate sau supuse unui tratament cronic cu dexametazonă, demonstrînd originea lor ovariană. Nu au fost observate variații ciclice ale DHEA. M. Danwood a observat însă o creștere a T plasmatic în faza foliculară incipientă, o scădere în ziua ovulației, apoi o creștere în faza luteală incipientă și o nouă scădere premen-

Androgen	ng./ml
17β-Hidroxisteroizi:	
– Androstendiol	0,68
– Testosteron – total	0,46 ± 0,053
– liber	0,092 ± 0,005
– DHT	0,20
– 3α-Androstandiol	0,02
– 3β-Androstandiol	< 0,05
17-Cetosteroizi:	
DHAS	1.300
DHA	4,21
Androstendion	1,21

Fig. 68. Valorile medii plasmatice ale androgenilor (R. Rosenfield, 1981).

struală. T. Motohashi a studiat valorile plasmatice ale E_2 și T libere, E_2 și T fixate de TeBG și capacitatea de fixare a T și E_2 de către TeBG, precum și indexul T (raportul dintre T fixat de albumine și proteine nespecifice și T liber). Testosteronul total are fluctuații mici de-a lungul ciclului menstrual, cu o creștere mică preovulatorie. Valorile raportului E_2/T liber au fost de 0,13 în faza foliculară, de 0,75 în preziua ovulației și de 0,28—0,58 în faza luteală. Proporțiile raportului reflectă schimbările ciclice ale E_2.

7.1.2. CATABOLISMUL ANDROGENILOR PLASMATICI

Catabolismul androgenilor plasmatici are loc în special în ficat, dar și în organele țintă. Testosteronul este convertit în androstendion prin 17β dehidrogenare. Catabolizarea androstendionului se face în continuare prin 5α reductaza hepatică în androstandion, iar acesta prin 3α reductază în androsteron. Pe calea 5β și a 3β reductazei, se formează epiandrosteron. Aceste reacții se petrec în fracțiunea microsomală hepatică și necesită prezența NADPH drept cofactor. Calea 5α este stimulată de estrogeni. Acești compuși sînt eliminați în urină sub formă glucuronoconjugată și în mai mică măsură și sulfoconjugată, constituind componenta majoră a 17 cetosteroizilor urinari (17 CS). În urină T liber nu depășește 3 μg/24 ore. Metaboliții 5α sînt biologic activi, avînd efecte androgenice ; etiocolanolonul este lipsit de orice activitate biologică. Au fost identificați în plasmă și în urină compuși 5α și 5β androstandioli (A-dioli), care se pot forma prin reducerea androsteronului și epicolanolonului, dar pot proveni și din testosteron prin reducerea 5α sub influența 5α reductazei prezentă și în ficat, dar și în multe alte țesuturi, printre care pielea, luînd astfel naștere 5α-DHT. În continuare, prin 3β și 3α KS ox-reductază, se formează A-dioli 3α și 3β, androgeni activi, iar din aceștia metaboliții epiandrostandiol și epietiocolandiol.

DHEA se metabolizează în produși comuni cu cei ai androstendionului, dar DHEAS este convertit în Δ_5 androstendiol. Unii derivați suferă un proces de hidroxilare la C_{11}, mai ales sub formă de compuși 5α și sînt eliminați sub formă de 11-Oxi, 17 CS urinari. Derivații 5β ai 11-Oxi, 17 CS urinari sînt mai ales proveniți din metabolismul cortizolului. În urina unei femei adulte normale, valorile 17 CS sînt de 5—13 mg/24 ore.

7.1.3. MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANDROGENILOR

Hormonii androgeni pătrund în celulele țintă, unde sînt reduși în 5α-DHT prin enzima 5α-reductază și în A-dioli, metaboliți activi, care se fixează pe o proteină citosolică. Complexul steroid-proteină pătrunde în nucleu, unde este fixat de un acceptor sau o proteină nucleară, cu producerea *de novo* a unui ARNm, care pătrunde în citoplasmă, inducînd sinteza proteică (fig. 69).

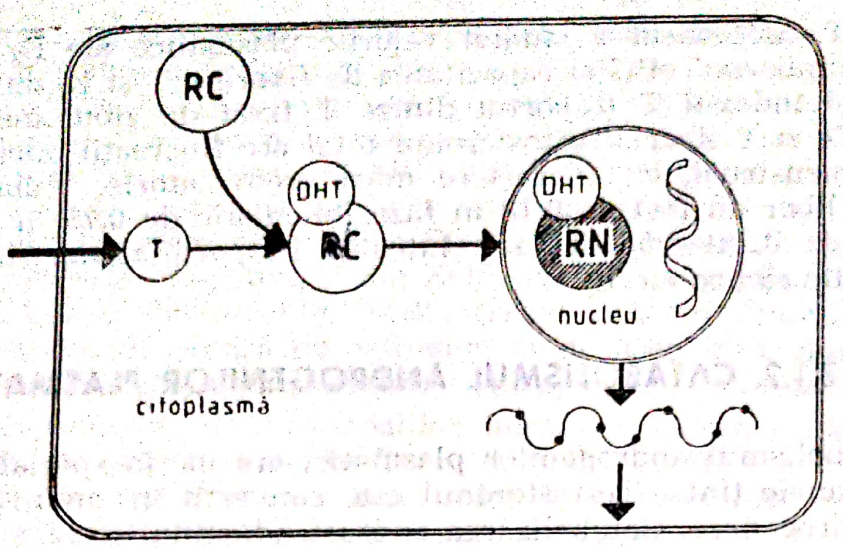


Fig. 69. Acțiunea androgenilor asupra receptorilor celulari (U. Lachnit-Fixson, 1979).

7.1.4. EFECTELE ANDROGENILOR

Ca și ceilalți hormoni steroizi, androgenii induc efecte metabolice generale și efecte specifice pe organele țintă. Principala acțiune metabolică a androgenilor este cea anabolică. Androgenii determină încorporarea aminoacizilor în mușchi. Pe lîngă retenția de azot dau și pe cea de minerale (Ca, P, Na, K). Captarea glucozei și sinteza de glicogen în mușchii scheletici, miocard și ficat este dependentă de androgeni. Prin creșterea glicogenogenezei hepatice și scăderea cetogenezei, androgenii au efecte antidiabetice. Androgenii ar scădea HDL-C și ar crește LDL-C, exercitînd efecte aterogene opuse celor ale estrogenilor, dar așa cum s-a arătat, administrarea de estrogeni la bărbați cu risc nu previne accidentele vasculare miocardice. În sinergie cu estrogenii androgenii cresc încorporarea Ca și P în oase, ducînd la accelerarea creșterii și maturizării osoase. După menopauză, administrați singuri sau mai bine în asociere cu estrogenii, previn sau reduc osteoporoza.

7.1.5. EFECTELE ASUPRA ORGANELOR ȚINTĂ

Efectele androgenilor asupra femeii constau în inhibiția sau modificarea efectelor estrogenilor asupra organelor țintă. Unele efecte pot fi mediate prin conversia periferică a androgenilor în estrogeni, mai ales în țesutul gras, dar este posibilă și în receptorii din alte țesuturi și organe, inclusiv în sistemul limbic. În general, în doze mici, androgenii au efecte stimulatoare în relație cu efectele anabolizante ale acestora; în doze mari, la femeia adultă induc defeminizare și virilizare.

Asupra *SNC*, dozele mici de androgeni dau o stare de confort și echilibru psihic, „stare de bine" atribuită de unii efectelor generale anabolice ale acestora. Este posibil și un efect direct al androgenilor asupra

Scanned with OKEN Scanner

receptorilor din sistemul limbic ; ei determină o creștere a libidoului prin mecanism central, dar și printr-unul local de hiperemie a clitorisului și de creștere a sensibilității locale. Aceste efecte au fost folosite în tratamentul unor frigidități și dispareunii. La femei în postmenopauză, asocierea androgenilor cu a estrogenilor au efecte locale favorabile în dispareunia prin atrofia și uscăciunea mucoasei vaginale. Este posibil un efect de maturizare a gonadostatului sub influența hormonilor androgeni în timpul pubertății.

Asupra *hipofizei*, androgenii în doze mici exercită efecte stimulante în secreția de gonadotropine ; în doze mari, sînt inhibitori ai acesteia. Inhibiția se exercită și asupra receptorilor de FSH și de LH din ovare.

Uterul își micșorează dimensiunile prin atrofie și endometrul suferă modificări pseudoprogestative și apoi atrofice sub influența dozelor mari și prelungite de androgeni.

Asupra *vaginului* androgenii provoacă proliferarea pînă la stratul intermediar profund, cu apariția unor celule zise de stimulare androgenică, descrise de Pundel.

Vulva se modifică în raport cu diferitele ei elemente ; pielea devine mai seboreică prin stimularea secreției glandelor sebacee, iar pilozitatea crește. Are loc o hipertrofie a clitorisului după 2—3 luni de tratament cu doze ce depășesc 500 mg T pe lună, prin hiperemie și turgescență prelungită. Femeia acuză o senzație permanentă de presiune și arsuri, iar sensibilitatea locală la excitații sexuale crește.

Dozele mari și prelungite de androgeni determină o atrofie a *sînilor*, interesînd atît canalele galactofore, cît și acinii glandulari.

Pielea este un receptor sensibil la androgeni. Conține cantități crescute de 5 α reductază, care transformă T în DHT, androgen puternic, care stimulează creșterea părului și secreția glandelor sebacee. Un anumit echilibru între hormonii androgeni și cei estrogeni favorizează la pubertate creșterea pilozității de tip feminin. Excesul de androgeni duce la o creștere anormală a pilozității, care începe pe față și se extinde pe membre, torace și abdomen. Pilozitatea pe față devine mai densă subnazal și pe bărbie și cu doze mari și prelungite apare o alopecie obișnuit deasupra oaselor frontale, dar poate să apară și o chelie centrală extinsă pînă la occiput. Pe torace, pilozitatea se dezvoltă predominant pe tegumentul presternal și în jurul areolei mamelonare. Pe abdomen apare întîi o creștere lineară pe linia mediană subombilicală și dacă stimularea este prelungită, o implantație piloasă abundentă de tip rombic ca la bărbați. Sub influența androgenilor pielea devine grasă datorită stimulării secreției glandelor sebacee, iar inflamația acestor glande produce acnee, mai ales pe față și tegumentul presternal. La doze egale de androgeni, există o receptivitate variabilă între diferite persoane, cele cu tenul mai închis reacționează mai intens prin hipertricoză și acnee. Androgenii cresc țesutul colagen din piele ; un mecanism asemănător se desfășoară în îngroșarea coardelor vocale, care dau o tonalitate scăzută a vocii, de tip masculin. Biopsiile de piele au fost folosite pentru evaluarea puterii androgene a diferiților compuși. Lipsa receptorilor din piele pentru T și DHT explică absența pilozității în sindromul de testicul feminizant, cu toate că androgenii plasmatici pot fi în concentrație normală.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele efecte adverse ale androgenilor constau în : creșterea în greutate dată deopotrivă prin creșterea masei musculare care defeminizează bolnava, dar și a retenției de apă consecutivă retenției de Na ; apoi virilismul pilar, atrofia sînilor, amenoreea și hipertrofia clitoridiană.

Administrarea hormonilor androgeni la gravide dă malformații ale organelor genitale la fetii de sex feminin și un sindrom adrenogenital după naștere. Efectele pot fi asemănătoare și prin progestativii androgenici.

Androgenii au fost utilizați la femei în unele afecțiuni, dar aria de utilizare a acestora s-a restrîns mult după descoperirea progestativelor sintetice și a steroizilor anabolizanți. Cu toate că s-a susținut că dozele sub 300 mg pe lună nu au efecte de virilizare, există diferențe individuale mai ales în ceea ce privește creșterea pilozității și acneea. Androgenii în doze mici se mai folosesc în astenii psihice, depresii ușoare și în frigiditate. În asociere cu estrogenii au fost folosiți pentru combaterea tulburărilor vasomotorii postmenopauzice și osteoporozei, dar această combinație a cedat locul asocierilor estro-porgestative. Folosirea androgenilor naturali în endometrioză a cedat locul unui steroid cu efecte androgene slabe, — danazolul — și linestrenolului. Pentru suprimarea secreției lactate, acolo unde este indicată, este mai eficace bromergocriptina. Sîngerările uterine zise funcționale se tratează mai eficace printr-o terapie cu progestini sau combinații orale estro-progestative secvențiale. Mastodinia asociată cu boala fibrochistică a sînilor mai constituie pentru unii autori una din indicațiile terapiei androgene sub formă de testosteron propionat sau undecilinat sau metil testosteron peroral, în doze care nu depășesc 300 mg pe lună și numai după excluderea sigură a unui proces malign. Acum se preferă mai mult tratamentul cu progestative din grupul noretindronului (norlutate, linestrenol).

7.2. ANDROGENII SINTETICI

Au fost sintetizați mai mulți esteri ai testosteronului, care au avantajul acțiunii de lungă durată, datorită resorbției lente și timpului de înjumătățire prelungit.

Propionatul de testosteron în fiole de 25 mg mai este folosit pentru inhibiția secreției lactate, în metropatii hemoragice, osteoporoză, carcinom mamar, fibromioame. Fenilpropionatul de testosteron (testolent) în sindromul climacteric, osteoporoză, neoplazii are avantajul administrării distanțate la 3 săptămîni. Metiltestosteronul este un preparat pentru administrare perorală, cu indicații în astenii, frigiditate și în hipoproteinemii postoperatorii.

Danazolul este un isoxazol al steroidului sintetic 17 α etiniltestosteron (etisteron) (fig. 70), cu efecte farmacologice complexe asupra func-

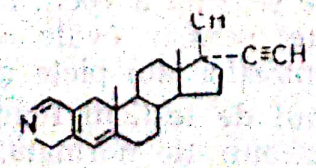


Fig. 70. Structura danazolului.

Scanned with OKEN Scanner

ției hipotalamo-hipofizare, asupra funcției steroidogenetice ovariene, metabolismului steroizilor sexuali și receptorilor acestora. La femeia adultă danazolul modifică semnificativ concentrațiile bazate de FSH și de LH posibil printr-un efect direct asupra axului hipotalamo-hipofizar sau prin inhibiția maturației foliculare, scăderea preovulatorie de estradiol și suprimarea feedback-ului pozitiv al acestuia. Testul de stimulare cu LRH la femei care au primit danazol a fost controversat interpretat de diverși cercetători. La femei postmenopauzice însă, danazolul reduce semnificativ concentrațiile plasmatice de FSH și LH. Suprimarea secreției mediociclice de LH și a ovulației a sugerat posibilitatea folosirii danazolului drept contraceptiv. În experimente *in vitro* s-a constatat că danazolul inhibă mai multe enzime ale steroidogenezei ; are asemănări chimice cu azastenul și cianocetona, care sînt inhibitori puternici ai 3β hidroxisteroid dehidrogenazei. Mai multe studii au demonstrat că inhibă enzimele de clivare a lanțului lateral al colesterolului, 3β hidroxisteroid dehidrogenaza, 17β hidroxisteroid dehidrogenaza, 17 α hidroxilaza 17—20 liaza, 11β hidroxilaza și 21 hidroxilaza. Mecanismul poate fi direct sau prin blocarea proteinelor participante la steroidogeneză în urma fixării pe receptorii de androgeni din ovare. Asch a demonstrat la maimuțe că danazolul inhibă producerea de progesteron a corpului galben stimulată de HCG.

Danazolul se fixează pe mai multe sedii receptoare ale hormonilor steroizi. La animale castrate menține greutatea prostatei ventrale prin fixarea pe receptorii de androgeni. La femeie se fixează pe receptorii androgenici, inducînd efecte virilizante (creșterea părului pe față, acnee, îngroșarea vocii). Danazolul se fixează și pe receptorii de progesteron din diferite țesuturi cu efecte variate agoniste și antagoniste. Acțiunea pare să fie mediată de etisteron, derivat sintetic al testosteronului, cu efecte slabe androgene, însă progestaționale nete.

S-a constatat că danazolul se fixează pe SHBG și deplasează E_2 și T fixate de această globulină transportoare, precum și de CBG, deplasînd progesteronul și cortizolul. Cu toate că scade producția de testosteron ovarian și suprarenal, prin fixarea pe SHBG danazolul crește testosteronul plasmatic liber, biologic activ, accesibil organelor țintă (Schwartz, 1979). Prin deplasarea steroizilor endogeni de pe TeBG și CBG modifică clearance-ul metabolic al steroizilor sexuali. Prin proprietățile lui de fixare pe receptorii de androgeni și de progesteron ai implantelor eratice de endometru și prin inhibiția funcției foliculare prin mecanism hipotalamo-hipofizar și/sau ovarian, danazolul induce un efect antiestrogenic și antiprogestațional, creînd un mediu hormonal ostil dezvoltării endometriozei. Prin inhibiția ovulației și atrofia endometrului induce o amenoree, împiedicînd însămînțările peritoneului cu țesut endometrial. De aceea, danazolul a fost aplicat cu succes în tratamentul endometriozei (vezi tratamentul endometriozei).

De asemenea, danazolul are efecte favorabile în mastopatii benigne hormonal dependente, angioedem și pubertate precoce ; este folosit și ca anticoncepțional.

Scanned with OKEN Scanner

Gestrinonul, un 19-norsteroid trienic s-a dovedit că are proprietăți intense antiestrogenice și antiprogestative. În doze de 5 mg bisăptămînal determină regresiunea fibroamelor (E. Coutinho, 1986) și este folosit drept contraceptiv, precum și în tratamentul endometriozei.

7.3. STEROIZII ANABOLICI

Sînt steroizi sintetici derivați ai androgenilor, la care modificările structurale ale formulei de bază a androstanului au determinat creșterea efectului anabolizant și reducerea celui virilizant. Dintre aceștia *Steranabolul* este un derivat halogenat cu clor, *Ultandrenul* cu flor ; *Dianabolul* este derivat al 17 α-metiltestosteronului. Din grupul derivaților 19 norsteroizilor au fost izolați steroizi anabolizanți activi și pe cale orală de tipul *Durabolinului* și *Decadurabolinului.*

7.4. ANTIANDROGENII

Sînt derivați steroizi sintetici care se fixează competitiv pe sediile receptoare ale androgenilor, blocînd efectele acestora.

Acetatul de cyproteron, derivat de 17-OH-progesteron, este un progestativ puternic, cu efecte antiandrogene. Mai multe studii au demonstrat inhibiția ratei de mitoze în celulele glandelor sebacee cu reducerea spectaculară a seboreei și a acneei și în mai mică măsură a hirsutismului (fig. 71).

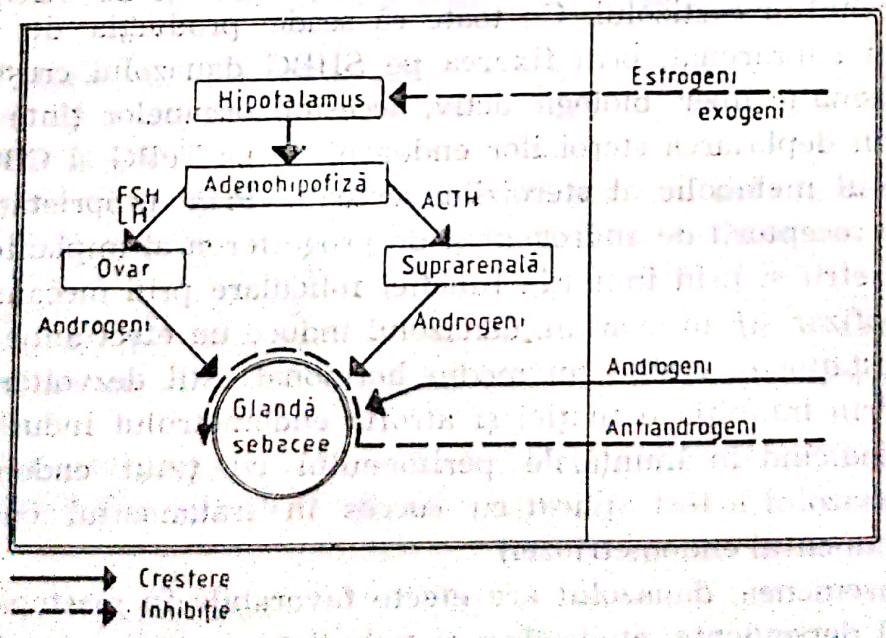


Fig. 71. Influența hormonilor asupra funcției glandelor sebacee (U. Lachnit-Fixson, 1979).

Scanned with OKEN Scanner

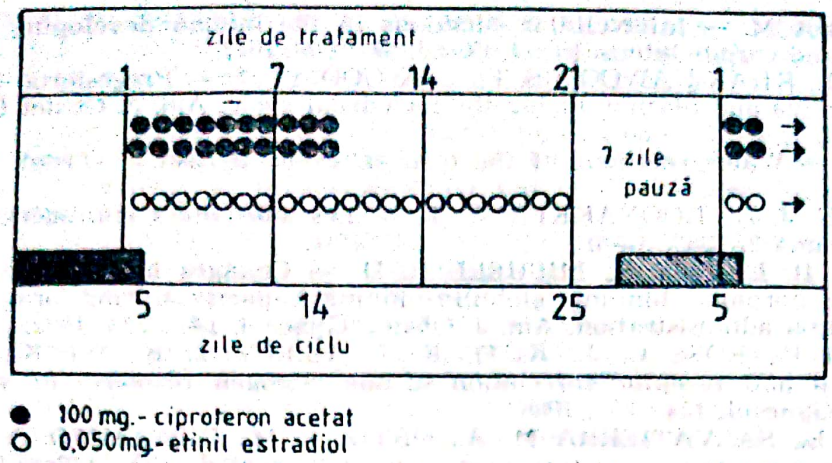


Fig. 72. Terapie secvențială inversată (J. Hammerstein, 1979).

Hammerstein a folosit cyproteronul acetat pentru combaterea hirsutismului, seboreei și acneei prin administrarea cyproteronului asociat cu EE_2, conform unei scheme originale de „preparat secvențial inversat" (fig. 72).

A fost sintetizat un CO care conține numai 2 mg de cyproteron și 0,050 mg EE_2 denumit *Diane*, cu efecte excelente în acnee, dacă preparatul este administrat timp de 6—8 luni.

BIBLIOGRAFIE

ANDERSON T. J. — Effects on breast tissue of estrogenous estrogens and progestogens. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 134 : 9, 1986.

ARIENS J. E. — Les récepteurs. La matérialisation d'un concept. Organorama 1 — 1984 : 3—11.

ASTEDT B. — Coagulation and fibrinolytic studies on 17, β-estradiol and synthetic estrogens. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 65 : 45, 1977.

BACKSTRÖM T. — Estrogen and progesterone in relation to diferent activities in the central nervous system. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 66 : 1—13, 1977.

BATTINI A. D., DiZAREGA S. C. — The effect of follicular protein(e) on gonadotropin-modulated secretion of progesterone in porcine granulosa cell culture. Am. J. Obstet. Gynecol. 153 : 432, 1985.

CARLBORG L. — Cyproterons acetate versus norgestrel combined with ethinylestradiol in the treatment of acneea. Result of multicenter study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 134 : 29, 1986.

COUDERT P. S., WINTER D. S. J., FAIMAN CH. — Transient decline in serum progesterons levels during prostaglandin F_2 α infusion in the midluteal phase of the normal human menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol. 119 : 755, 1974.

COUTINHO M. E. — Treatment of endometriosis with gestrinone (R 2323) a synthetic antiestrogen, antiprogesterone. Am. J. Obstet. Gynecol. 144 : 895, 1982.

CREASMAN T. W., SOPER T. J., McCARTHY S. K., HISHAW W., CLARKE-PEARSON L. D. — Influence of citoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrium carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 151 : 922, 1985.

DALY C. D., MASLAR A. L., RIDDICK H. D. — Term decidua response to estradiol and progesterone. Am. J. Obstet. Gynecol. 145 : 679, 1983.

DAWOOD Y. M., SAXENA B. B. — Plasma testosterone and dihydrotestosterone in ovulatory and anovulatory cycles. Am. J. Obstet. Gynecol. 126 : 430, 1976.

EHRLICH E. C., YOUNG M. C. P., CLEARY E. R. — Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium. Therapeutic implications. Am. J. Obstet. Gynecol. 141 : 539, 1981.

LEVY C., ROBEL P., GAUTRAY P. J., DE BROUX J., VERMA U., DESCOMPS B., BAULIEU E. E. — Estradiol and progesterone receptors in human endometrium : normal and abnormal menstrual cycles and early pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 136 : 646, 1980.

LUDWIG H. — The morphologic response of the human endometrium to long term treatment with progesteronal agents. Am. J. Obstet. Gynecol. 142 : 796, 1982.

MEADE W. T. — Effects of progestogens on the cardiovascular system. Am. J. Obstet. Gynecol. 142 : 776, 1982.

MILWIDSKI A., JOUNNES A. M., BESCH F. N., BECHE K. P., KAUFMAN H. R. — Receptor-like binding proteins for testosterone and progesterone in the human ovary. Am. J. Obstet. Gynecol. 138 : 93, 1980.

MONTZ J. F., UJITA L. E., CAMPEAU D. J., DiZARAGA S. G. — Inhibition of luteinizing hormone human chorionic gonadotropin binding to porcine granulosa cells by a follicular fluid protein (s). Am. J. Obstet. Gynecol. 184 : 436, 1984.

MOON S. Y., DULEBA A., LEUNG S. G. F., GOMEL V. — Metabolism of testosterone by human granulosa cells in culture. Influence of FSH and LH. Am. J. Obstet. Gynecol. 142 : 692, 1982.

MOON S. Y., TSANG B. K., SIMPSON C., ARMSTRONG T. D. — 17-β-estradiol biosynthesis in cultured granulosa and thecal cells of human ovarian follicles : stimulation by FSH. J. of Clin. Endocrin. and Metabol. 47/2 : 263, 1978.

MOTOHASHI T., C. N. WU, ABDEL-RAMAN A. H., MARYMOR N., MIKHAIL G. — Estrogen/androgen balance in health and disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 135 : 89, 1979.

MUSIK L. J., ELIAS S., GATLIN M., MARTIN O. A. — Estrogenic and antiestrogenic effects of danazol administration in studies of estradiol receptor binding. Am. J. Obstet. Gynecol. 140 : 62, 1981.

NAFTOLIN F., BRAWER R. J. — The effect of estrogens on hypotalamic structure and function. Am. J. Obstet. Gynecol. 132 : 758, 1978.

NATRAJAN K. J., MULDOON G. T., GREENBLATT B. R., MAHESH B. V. — Estradiol and progesterone receptors in estrogen-primed endometrium. Am. J. Obstet. Gynecol. 140 : 387, 1981.

CELKERS W., BLUMEL A., SCHONESHOFER M., SCHWARTZ E., HAMMERSTEIN F. — Effects of ethinilestradiol on the reninangiotensinaldosterone system and on plasma transcortin in women and men. JCE and M. 43/5 : 1 036, 1976.

ONO T., CAMPEAU D. J., HOLMBERG A. E., NAKAMURA M. R., UJITA L. E., DEVERREAUX L. D., TONETTA A. S., DeVINNA R., UGALDE M., DiZAREGA S. G. — Biochemical and physiologic characterisation of follicle regulatory protein : A paracrine regulation of folliculogenesis. Am. J. Obstet. Gynecol. 154 : 709, 1986.

OSTER P., ARAB L., KOHLMEIER M., MORDASINI R., SCHELLEMBERG B., SCHLIERF G. — Effects of estrogens and progestogens on lipid metabolism. Am. J. Obstet. Gynecol. 142 : 773, 1982.

OTTOSON B. J. — Oral progesterone and estrogen/progestogen therapy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 127 ; 1984.

POLANI M., BEHRMAN R. H. — Prolactin stimulated ovarian androgen metabolism. Am. J. Obstet. Gynecol. 139 : 487, 1981.

RAO V. CH., GRIFFIN P. L., CARMAN R. F. Jr. — Gonadotropin receptors in human corpora lutea of the menstrual cycle and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 128 : 146, 1977.

RAO V. CH., MITRA S., SANFILIPPO J., CARMAN R. F. Jr. — The presence of gonadotropin binding sites in the intracellular organelles of human ovaries. Am. J. Obstet. Gynecol. 139 : 655, 1981.

READHEAD C., LOBO O., KLETZKY A. O. — The activity of 3 β hidroxysteroid dehydrogenase and Δ 4—5 isomerase in human follicular tissue. Am. J. Obstet. Gynecol. 145 : 491, 1983.

RODRIQUEZ J., SEN K. K., SESKI C. J., MENON M., JOHNSON R. T., MENON K. — Progesterone binding by human endometrial tissue during the proliferative and secretory phases of the menstrual cycle and by hiperplastic and carcinomatous endometrium. Am. J. Obstet. Gynecol. 133 : 660, 1981.

ROSENFELD R. CH., JACKSON M. G. — Estrogen-induced refractoriness to the pressor effects of infused angiotensin II. Am. J. Obstet. Gynecol. 148 : 429, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

8. HIPOGONADISMUL HIPERGONADOTROP (INSUFICIENȚA OVARIANĂ — MENOPAUZA PREMATURĂ)

În cadrul unei definiții largi, insuficiența ovariană primară este caracterizată prin lipsa unui răspuns ovarian la stimularea gonadotropă. Cînd insuficiența ovariană se instalează înainte de pubertate, se însoțește de tulburări de dezvoltare și de o amenoree primară, fiind datorată cel mai adesea unei anomalii cromozomiale. Alteori insuficiența ovariană se instalează după un interval variabil de timp, în care au existat sîngerări ciclice, eventual și sarcini ; cînd amenoreea definitivă survine înainte de 40 de ani și este însoțită de tulburări asemănătoare celor din climaxul natural, este vorba de o menopauză prematură. Insuficiența ovariană primară se caracterizează prin valori scăzute de estrogeni urinari (sub 10 μg/24 ore) și plasmatici (sub 10—20 pg/ml) și prin valori crescute de hormoni gonadotropi, în special FSH (peste 30—40 mUI/ml plasmă) și corespunde astfel unui sindrom de hipogonadism hipergonadotrop. Laparotomiile și laparoscopia cu biopsii ovariene au permis lui Kinch să clasifice insuficiențele ovariene în două tipuri : afolicular și folicular. În tipul *afolicular* ovarul este rudimentar, scleros și histologic nu se pun în evidență foliculi ovarieni. Cînd insuficiența ovariană a apărut după o perioadă de cicluri normale, pierderea de foliculi poate fi datorată fie unei epuizări rapide a acestora, fie unei rate normale de consum folicular, dar cu o zestre inițială mai redusă de foliculi. În tipul *folicular*, ovarele sînt populate de numeroși foliculi primordiali și primari preantrali, dar nu sînt prezenți foliculi chistici și maturi ; acest tablou a fost descris ca sindrom de ovare rezistente la gonadotropine (sindorm Savage), care ar corespunde unei boli a receptorilor de FSH.

Dezvoltarea tehnicilor de citogenetică au permis diferențierea unei insuficiențe ovariene sex-cromozomal competente (cu cariotip 46 XX) de alta cromozomal anormală, care include disgeneziile gonadice pure și mixte. Culturile celulare din biopsii ovariene au demonstrat uneori anomalii genetice care nu erau relevate de un frotiu bucal sau de un cariotip făcut din culturi de fibrocite sau limfocite. Asocierea menopauzei premature cu unele boli autoimune (boala Addison, tiroidita Hashimoto, lupus erite-

Scanned with OKEN Scanner

matos etc.) a sugerat posibilitatea ca unele menopauze premature să fie de fapt boli autoimune. C. Coulan a confirmat prezența unor anticorpi antiovarieni în unele menopauze premature. Stabilirea etiologiei unui sindrom de hipogonadism hipergonadotrop nu este totdeauna ușoară și a dus la unele clasificări confuze. Descrierea următoare, derivată din clasificările lui R. Reindollar și C. Friedman, rezumă principalele tipuri de insuficiență ovariană primară.

Evaluarea unui caz de hipogonadism hipergonadotrop este posibilă prin standardele lui Tanner pentru dezvoltarea pubertară, cercetarea stigmatelor somatice și genitale pentru afecțiuni genetice, determinarea estrogenilor și a FSH plasmatic și studii citogenetice cuprinzînd frotiul bucal, cariotip cu C și G banding din fibroblaști, limfocite și din celule gonadice, mai ales în cazuri de mozaicism. De asemenea, studii imunologice pentru identificarea anticorpilor antiovarieni. Studiile radiologice permit identificarea anomaliilor asociate (cardiace, renale), frecvente în disgenezii genetice.

8.1. INSUFICIENȚA OVARIANĂ PRIN EPUIZAREA PREMATURĂ A APARATULUI FOLICULAR

8.1.1. INSUFICIENȚA OVARIANĂ SEX CROMOZOMAL COMPETENTĂ

• *Agenezia ovariană* este o afecțiune rară, al cărei diagnostic este stabilit la pubertate, cînd se constată dezvoltarea pubertară întîrziată, cu talie mică, dar fără stigmate ale sindromului Turner, infantilismul genital și amenoree. Cariotipul este normal, 46XX. Laparoscopia relevă ovare mici, rudimentare, iar biopsiile acestora lipsa de foliculi. Etiologic se presupune că o agresiune virotică sau de altă natură a dus la pierderea aparatului folicular încă din viața fetală și în această eventualitate ar fi o atrezie și nu o agenezie a aparatului folicular. Există studii care sugerează că boala ar fi consecința unei tulburări autosomale recesive. La aceste bolnave se poate asigura dezvoltarea caracterelor sexuale secundare printr-un tratament estrogenic, care poate să ducă și la sîngerări pseudomenstruale și previne și o osteoporoză precoce.

• *Disgenezia ovariană pură* reprezintă forme intermediare de depleție prematură a aparatului folicular. Ovarele acestor bolnave sînt populate pînă la pubertate sau și după aceasta de un număr redus de foliculi, care se epuizează în intervale variabile de timp, conturînd un tablou de menopauză prematură. Bolnavele manifestă un sindrom de hipogonadism hipergonadotrop, sînt cromozomal competente (cariotip 46 XX), fiind incluse de unii clinicieni în grupul menopauzei premature familiale sau idiopatice. Denumirea de disgenezie pură este discutabilă, deoarece disgenezia presupune un complement sex-cromozomal anormal și la aceste bolnave cariotipul fibroblastic, limfocitar și ovarian este normal. Mai multe studii au demonstrat prezența unei disgenezii ovariene „pure" la persoane din aceeași familie, a căror menopauză s-a instalat la 20—30 de ani. Această

Scanned with OKEN Scanner

ar sugera că depleția ovocitelor ar fi o tulburare moștenită, recesivă autosomală sau dominantă. S-au semnalat menopauze premature la unele familii consangvine și la gemene. La alte insuficiențe ovariene premature au fost diagnosticate unele boli familiale asociate ca osteodistrofia Albright, surditatea neurosenzorială și uneori prezența unor stigmate somatice diferite de cele ce se întîlnesc în sindromul Turner.

8.1.2. INSUFICIENȚA OVARIANĂ SEX CROMOZOMAL INCOMPETENTĂ

• *Sindromul Turner* în formă pură reprezintă monosomia sex-cromozomului X (cariotip 45X) și se întîlnește într-o proporție de 0,1‰ fete născute vii. De fapt, studiul embrionilor și fetilor avortați sau născuți morți a identificat o frecvență mult mai mare a acestei anomalii ; supraviețuirea postnatală cu cariotip XO este de 1%, restul embrionilor și fetilor fiind avortați sau se nasc morți. La naștere copiii sînt dismaturi, caracteristic fiind un limfedem tranzitoriu generalizat, care însă mai persistă un timp pe fața dorsală a palmelor și tălpilor. Diagnosticul de sindrom Turner se stabilește de obicei la pubertate, cînd se constată „stigmatele" bolii. În forma completă a sindromului Turner talia este mică, sub 152 cm. Organele genitale externe sînt de tip feminin, dar infantile. Părul pubian este absent. Sînii sînt nedezvoltați, cu mameloanele îndepărtate. Toracele este turtit, „în scut". Gîtul, scurt, are linia de inserție a părului coborîtă mult pe ceafă ; adesea se constată un pterigium posterolateral. Urechile sînt mari și cu inserție joasă, iar bolta palatină mult adîncită. De asemenea, se constată cubitus valgus, scurtarea celui de al 4-lea metacarpian, unghii convexe și scurte și pliuri palmare caracteristice. Pe tegument se observă un număr excesiv de nevi pigmentari. Dezvoltarea intelectuală este normală, dar unele bolnave au un comportament infantil, iar altele — handicapate de defectele fizice — manifestă depresii. Cele mai multe bolnave cu sindrom Turner sînt amenoreice, dar altele pot să aibă cîteva menstre înainte de instalarea unei amenorei definitive. Sînt citate și cazuri de femei cu cariotip XO, care au născut (Bahner, 1960, Grace, 1973). Dar cariotipul din sîngele periferic nu reflectă neapărat complementul cromozomial din toate țesuturile, mai ales din ovare. Frotiul vaginal la bolnave cu sindrom Turner este atrofic, estrogenii serici foarte scăzuți și FSH mult crescut. La 30% din bolnave cu sindrom Turner se întîlnesc malformații cardiace, în special coarctația aortei și anomalii renale, mai ales rinichi în potcoavă. La o proporție importantă de femei cu stigmate Turner cariotipul arată mozaicisme, cel mai adesea 45X/46XX. Acestea au adesea cromatina Barr pozitivă și anomaliile somatice sînt în relație cu numărul celulelor cu cariotip 45X. Au fost descrise mozaicisme 45X/46XX, 47XXX și 45X/47XXX, la care dezvoltarea staturală este normală, dar adesea este prezentă o întîrziere în dezvoltarea intelectuală. Aceste bolnave pot avea o perioadă lungă de menstre normale, pot să nască și după vîrsta de 25—30 de ani de obicei se instalează o menopauză prematură. În mozaicismul din disgenezia mixtă 45X/46XY pot să survină grade variate de masculinizare. Gonadele disgenetice care con-

Scanned with OKEN Scanner

ţin linii celulare cu un cromozom Y sînt predispuse la transformare malignă, în special gonadoblastoame şi disgerminoame şi de aceea identificare unui astfel de mozaicism care conţine cromozom Y impune îndepărtarea operatorie a gonadelor şi apoi tratament substituitiv estrogenic.

Alte bolnave cu semne de sindrom Turner au un cromozom X normal, dar cel de-al doilea poate să aibă diverse anomalii prin translocaţie de material genetic, care poate produce cromozomi X mari cu braţ alungit metacentric, cromozom mic „X" sau „ ∧ " cu pierdere de material variată în raport cu centromerul ; izocromozomi din braţul lung sau scurt prin diviziune transversă a centromerului, translocări de material genetic între un cromozom X şi un autosom, fuziuni de cromozomi X anormali etc.

In general, cînd există deleţia braţului scurt al cromozomului X, se întîlneşte un fenotip Turner, iar cînd se pierde un braţ lung sau o parte a acestuia, este prezentă disgenezia ovariană cu amenoree şi tulburări în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, talia fiind păstrată. În aceste mozaicisme cromatina Barr este prezentă în raport cu populaţia de celule cu cromozomi XX ; este chiar dublă în mozaicisme 45X/47XXX. La aceste bolnave disgenezia ovariană este variabilă, unele au cicluri regulate şi pot naşte, dar fertilitatea este limitată prin pauperitatea aparatului folicular, iar numărul avorturilor este crescut.

Tratamentul acestor bolnave urmăreşte corectarea deficienţei estrogenice care duce la dezvoltarea caracterelor sexuale secundare şi prevenirea osteoporozei, care induce deformaţii osoase. Poate fi aplicat continuu sau secvenţial. Dacă amenoreea se instalează secundar, se pot aplica tratamente conform schemelor prezentate la tratamentul menopauzei naturale. Prezenţa cromozomului Y impune îndepărtarea gonadelor înainte de aplicarea tratamentului estrogenic, deoarece acestea se malignizează frecvent.

Factori imunologici. Mai multe studii (Turkington, 1967 ; Irvine şi Chan, 1968) au observat la bolnave cu boală Addison idiopatică instalarea unei menopauze premature într-o proporţie importantă (20%) şi au identificat anticorpi din clasa IgG antiteacă internă prin imunofluorescenţă. Au mai fost identificate şi alte boli autoimune asociate cu o menopauză prematură şi acestea cuprind tiroidita Hashimoto, miastenia gravis, lupusul eritematos, purpura trombocitopenică idiopatică, anemia pernicioasă, hipoparatiroidismul şi candidiază sistemică. Coulan şi Ryan au demonstrat în 1979 prezenţa unor anticorpi circulanţi antiţesut ovarian la femei cu menopauză precoce.

Cauze iatrogene. Castrarea chirurgicală făcută înainte de 35—40 de ani constituie cea mai frecventă cauză iatrogenă de menopauză prematură.

Iradierea induce o menopauză precoce la femei din perioada de reproducere dacă expunerea este mare (500—3 500 Rad). Cu doze mai mici (sub 500—1 000 Rad) se instalează o amenoree şi un sindrom de hipogonadism hipergonadotrop reversibil după un interval variabil de 1—2 ani.

Au fost observate insuficienţe ovariene cu hipergonadotropism apărute după tratamente prelungite cu citostatice, cel mai adesea după

Scanned with OKEN Scanner

busulfan și ciclofosfamidă. Aceste amenorei sînt obișnuit reversibile. Jick a observat o relație inversă între data instalării menopauzei și fumat. Mattison a demonstrat la șoricioaică o reducere dramatică a numărului de foliculi primordiali și primari atunci cînd a administrat acestora trei hidrocarburi aromatice policiclice izolate din fumul de țigară (DMBA). Citratul, un aditiv alimentar și cosmetic induce de asemenea la animalul de experiență o depleție a ovocitelor.

Infecțiile. Infecția ovariană prin parotidită epidemică poate provoca apariția unei menopauze premature dacă este contractată după pubertate și unei amenorei primare cu hipogonadism hipergonadotrop dacă survine înainte de pubertate.

Boli sistemice. Mucopolizaharidoza și galactozemia se asociază adesea cu o depleție prematură a foliculilor ovarieni, probabil prin acumularea unor substanțe toxice în ovare. Galactozemia, care dă insuficiență ovariană la femei nu afectează fertilitatea la bărbați.

8.1.3. SINDROMUL DE OVARE REZISTENTE LA GONADOTROPINE

La unele bolnave cu menopauză prematură confirmată prin prezența estrogenilor plasmatici scăzuți și FSH crescut, biopsia ovariană identifică un număr normal de foliculi ovarieni, majoritatea primordiali și primari preantrali. Sindromul de ovare rezistente la gonadotropine a fost caracterizat prin : (1) amenoree primară sau secundară înainte de 35 de ani ; (2) cardiotip normal 46XX ; (3) valori plasmatice crescute de FSH și de LH ; (4) prezența a numeroși foliculi ovarieni normali morfologic primordiali și primari ; (5) lipsa de răspuns a acestor foliculi, chiar la stimulări excesive cu gonadotropine umane. Cînd sindromul este prezent înainte de pubertate se însoțește de amenoree primară și infantilism genital. Cînd apare după o perioadă de menstre regulate, dezvoltarea caracterelor sexuale este normală, dar se instalează după un timp fenomene atrofice vaginale și ale uterului. Valorile serice de E_2 sînt joase sau în limita celor din faza estrogenică incipientă sau medie (sub 50 pg/ml plasmă). Unele femei au tulburări vasomotorii caracteristice climaxului natural. În sindromul de ovare rezistente la gonadotropine s-a crezut că ar putea fi vorba de un FSH biologic inactiv, dar testarea lui biologică a dovedit că este activ pe ovarele de animale. Au fost descrise cîteva cazuri de asociere cu boli autoimune sau de identificare a unor anticorpi antitecali. Se consideră azi o boală a receptorilor de FSH sau de translație a hormonului spre receptori.

Diagnosticul de menopauză prematură sau de insuficiență ovariană primară se stabilește prin prezența amenoreii primare sau secundare ; la acestea din urmă sînt prezente simptome vasomotorii și alte semne de deficit estrogenic. Determinările de estrogeni plasmatici arată valori joase sau în scădere, însoțite de reducerea cantitativă și distanțarea fluxurilor menstruale pînă la instalarea unei amenorei. Valorile de FSH sînt permanent crescute, la nivelurile celor menopauzice. Testul la progeste-

Scanned with OKEN Scanner

ron este negativ sau induce o sîngerare minimă. Testul la GnRH determină o creștere și mai mare de FSH, asemănătoare cu cea din perioada de tranziție premenopauzică.

Trebuie investigate cauzele genetice prin cariotip din limfocitele periferice sau fibroblastice, eventual și din țesut ovarian biopsiat și cultivat. În prezența unui cariotip normal este necesară investigarea factorilor posibili imunologici, infecțioși, toxici sau iatrogeni. Biopsia ovariană permite diferențierea dintre un sindrom de depleție prematură și sindromul de ovare gonadotropin rezistente.

În sindromul de ovare rezistente la hormoni gonadotropi au fost încercate tratamente cu doze mari de gonadotropine în speranța stimulării unor foliculi, dar rezultatele sînt în general descurajatoare. Au fost încercați cu unele rezultate estrogenii pentru inducerea unor receptori de FSH atît în sindroamele de ovare sărace în foliculi, cît și în cele cu foliculi rezistenți la gonadotropi.

În menopauza precoce se recomandă tratamentul substitutiv estrogenic, eventual asocierea cu progestageni din grupul 17-OH-P. Terapia estrogenică previne osteoporoza, boala aterosclerotică și accidentele vasculare cardiace și cerebrale.

BIBLIOGRAFIE

AMAROSE P. A., KIRIASIS A. A., DORUS E., AZIZI A. — Clinical, pathologic and genetic findings in a case of 46XY pure gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome). Am. J. Obstet. Gynecol., 127 : 824, 1977.

BOARD A., REDWINE O. F., MONCURE W. CH., FRABLE J. W., TAYLOR R. J. — Identification of different etiologies of clinically diagnosed premature menopause. Am. J. Obstet. Gynecol., 134 : 936, 1979.

BOBROW M. — Gonadotropins and gonadal steroids in androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome : effects of castration and sex steroid administration. Am. J. Gynecol., 147 : 491, 1983.

BOCZKOWSKI K., REDVANSKA W., WEINTRAUB L., HERMAN E., TETER J. — Cytogenetic studies in premature ovarian failure. Am. J. Obstet. Gynecol., 104 : 594, 1969.

BOCZKOWSKI K. — Pure gonadal dysgenesis and ovarian dysplasia in sisters. Am. J. Obstet. Gynecol., 106 : 626, 1970.

COULAN C. B., RYAN R. J. — Premature menopause. Am. J. Obstet. Gynecol., 133 : 639, 1979.

DORUS E., AMAROSE P. A., EOO C. G., WATCHTEL S. S. — Clinical, pathologic and genetic findings in a case of 46 XY pure gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome).

EMPERAIRE C. J., AUDEBERT A., GREENBLATT B. R. — Premature ovarian failure. Am. J. Obstet. Gynecol., 108 : 445, 1970.

FITCH N., DE SAINT VICTOR J., RICHER L. I. C., PINSKY L., SITAHAL S. — Premature menopause due to a small deletition in the long arm of the X cromosome : A report of three cases and a rewiew. Am. J. Obstet. Gynecol., 142 : 968, 1982.

FRIEDMAN I. C., BARROWS H., KIM H. M. — Hypogonadotropic hypogonadism. Am. J. Obstet. Gynecol., 145 : 360, 1983.

Scanned with OKEN Scanner

9. HIPERANDROGENIILE

Creşterea ratei de secreţie a androgenilor suprarenali sau ovarieni sau o conversiune periferică anormală a precursorilor slabi în androgeni puternici plasmatici liberi (T, DHT A-dioli) defineşte o hiperandrogenie.

Hirsutismul, care poate fi definit ca o creştere exagerată a pilozităţii în zone în care în mod normal părul lipseşte sau este mult mai redus la femei decît la bărbaţi constituie manifestarea clinică cea mai comună a unei hiperandrogenii. Determinările plasmatice pot arăta o creştere a ratei de producere de androgeni liberi activi, de origine ovariană sau suprarenală, o modificare a clearance-ului lor metabolic, o scădere a globulinei transportoare (TeBG) sau o sensibilitate crescută a receptorilor periferici pentru androgeni. Hiperandrogenia nu este numai o problemă cosmetică prin prezenţa inestetică a pilozităţii la femei, dar şi una medicală, deoarece adesea se însoţeşte de tulburări menstruale, sterilitate şi obezitate. Virilizarea intensă şi rapidă este uneori mărturia prezenţei unei tumori maligne suprarenale sau ovariene, care trebuie rapid identificată şi tratată, deoarece comportă risc vital pentru bolnavă. Hirsutismul poate fi apreciat semnificativ pe baza criteriilor stabilite de Ferriman, Gallawey şi Lorenzo. Aceştia au stabilit 9 zone corporale androgen-senzitive şi intensitatea creşterii pilozităţii a fost gradată de la 1 la 4, ultimul grad reprezentînd o virilizare francă. Se consideră hirsută o femeie care are un scor 8 sau mai mare (fig. 73). Creşterea pilozităţii este adesea paralelă cu seboreea şi acneea, prezente mai ales pe faţă şi torace.

Virilizarea sau masculinizarea este caracterizată prin hirsutism sever, seboree, acnee, asociate cu chelie temporală sau chiar parieto-temporală, clitoromegalie, îngroşarea vocii, atrofia sînilor (sau lipsa dezvoltării acestora) şi dezvoltarea musculară de tip masculin.

Creşterea părului pe frunte, antebraţ şi gambe are altă semnificaţie. De obicei, acesta este fin (vellus), a fost denumit hipertricoză şi nu este în relaţie cu o hiperandrogenie ; poate fi ereditar, poate să apară după inaniţie, în hipotiroidie sau după diverse medicaţii (glucocorticoizi, Dilatin, diazoxid).

Înainte de menarhă sub influenţa hormonilor androgeni suprarenali şi posibil şi ovarieni, apare o creştere a părului pubian de tip triunghiular

Scanned with OKEN Scanner

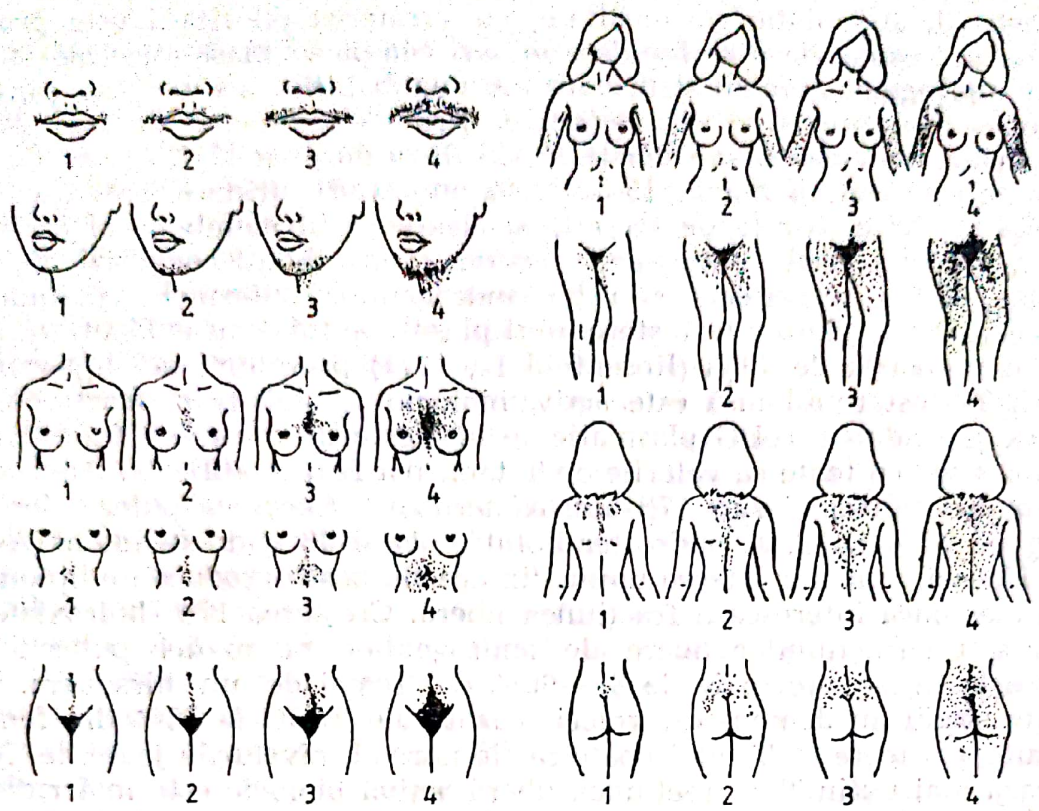


Fig. 73. Evaluare semicantitativă a hirsutismului (Ferriman, Gallawei și Lorenzo).

la fete (pubarcha), însoțită și de o creștere a părului axilar. În sarcină, sub influența HCG care stimulează secreția de androgeni ovarieni, poate să apară un hirstutism, care dispuse însă după naștere. După menopauză stimularea prin LH a stromei ovariene induce un hirsutism postmenopauzic, care nu este prea intens.

Există factori genetici și rasiali care induc diferențe în creșterea pilozității. Femeile din zona mediteraneană au mai mult păr pe față, torace și abdomen ; asiaticele au o pilozitate mai redusă, iar femeile din centrul și nordul Europei și Americii o dezvoltare intermediară a pilozității. Femeile de culoare și cele cu tenul brun au o pilozitate mai abundentă.

Modul de acțiune al androgenilor asupra aparatului pilosebaceu este asemănător cu cel din alte organe țintă. Nu se știe dacă complexul androgen-receptor conține testosteron sau derivatul acestuia DHT produs prin acțiunea enzimei 5 α-reductază deoarece au fost observate cazuri de deficit familial de 5 α-reductază la persoane cu pilozitate absentă, dar și o pilozitate normală al alte persoane cu același deficit enzimatic.

Relațiile dintre androgeni și hirsutism. Unele femei cu hirsutism discret sau moderat au cicluri menstruale normale, ovulatorii și prezența pilozității constituie numai un handicap estetic, mai ales dacă este asociată și cu obezitate. Dar multe femei hirsute au tulburări de ciclu

Scanned with OKEN Scanner

menstrual, anovulație și sterilitate, iar creșterea pilozității este progresivă. La acestea, dacă se fac determinări complexe plasmatice ale steroizilor androgeni, precum și urinare ale metaboliților acestora, se constată aproape totdeauna o hiperandrogenie. Primele evaluări au fost făcute din urină, urmărindu-se valorile 17 CS. Prin dozarea 17 CS la femei hirsute se constată că numai 15%—25% au valori urinare crescute. Dar 17 CS nu reflectă rata de secreție și clearance-ul metabolic al androgenilor, măsoară și alți cromogeni, precum și metaboliți corticoizi. De asemenea, 17 CS nu reflectă secreția androgenilor puternici, 17β-hidroxisteroizi. Determinarea testosteronului plasmatic total nu evidențiază decît într-o proporție de 40% (Rosenfeld L., 1971) prezența unei hiperandrogenii. Testosteronul însă este activ biologic numai prin fracțiunea sa liberă și scăderea TeBG plasmatic se însoțește de creșterea fracțiunii libere active, cu toate că valorile de T total pot fi nemodificate. Androgenii plasmatici puternici sînt 17β-hidroxisteroizii, în ordinea puterii lor androgene fiind DHT, T, androstendiolul și 3α și 3β androstendiolii (A-diolii). Uneori, numai creșterea unuia din aceștia poate produce un hirsutism, mai ales dacă interesează fracțiunea liberă. Creșterea 17β -hidroxisteroizilor sau a fracțiunilor libere ale androgenilor plasmatici puternici se însoțește într-o proporție de 85—90% din femei de un hirsutism. Mai multe studii au demonstrat valori scăzute ale TeBG la 50% din femeile hirsute. Cu toate că T total poate să fie normal, nivelurile joase de TeBG fixează mai puțin T și fracțiunea liberă activă biologic este mai ridicată. Unele studii sugerează că nivelurile de TeBG de la femeia adultă ar fi programate încă din viața fetală de nivelurile de androgeni prenatali și sînt modulate postpubertar de raportul dintre androgeni și estrogeni, primii deprimînd sinteza SHBG și ultimii avînd efect stimulator în sinteza acesteia. S-a observat că T plasmatic este eliberat sub formă de pulsații și valorile cele mai mari se constată dimineața. O singură determinare poate avea variații de ±30% față de valorile medii din 24 de ore. Un defect enzimatic în sinteza hormonilor steroizi determină acumularea în sînge a precursorilor antecedenți enzimei active și aceștia pot fi identificați în plasmă sau metaboliții lor în urină. De exemplu, deficitul de 21-hidroxilază duce la acumularea 17-OH-P plasmatic și a principalului său metabolit urinar pregnantriolul.

Identificarea acestuia din urmă și mai ales a metabolitului 11-ceto-pregnantriol în sindroame adrenogenitale la copii are valoare diagnostică a defectului enzimatic.

Determinarea surselor crescute de androgeni. La femei hirsute, originea androgenilor plasmatici crescuți poate fi suprarenală, ovariană, mixtă sau printr-o creștere anormală a conversiunii periferice a precursorilor acestora. Mai multe studii atribuie ovarului la 85% din femeile hirsute originea hipersecreției de androgeni. Stabilirea sursei de androgeni are importanță în aplicarea unui tratament, mai ales cînd excesul de androgeni este de origine tumorală. Diferențierea clinică este dificilă atunci cînd tumorile sînt de dimensiuni reduse. Unele examene radiologice pot fi revelatoare; urografia poate arăta o tumoare circumscrisă, care

deformează conturul renal ; ca și arteriografia renală și suprarenală, care însă sînt greu de executat. Retropneumografia prin insuflarea de aer în spațiul retroperitoneal poate identifica o tumoare suprarenală. Pentru ovare au fost folosite ginecografia și arteriografia ovariană. Aceste examene sînt mai rar folosite după introducerea ecografiei și mai ales a tomografiei axiale computerizate (GAT), care permit diagnosticul chiar a unor formațiuni mici. Scintigrafia cu iod-colesterol permite de asemenea localizarea tumorii. Laparoscopia precizează o tumoare ovariană și, la nevoie, laparotomia poate constitui un ultim mijloc de diagnostic. Cateterizarea venelor ovariene și suprarenale pentru identificarea sursei de androgeni, așa cum s-a mai arătat, întîmpină dificultăți tehnice și de interpretare ; trebuie să fie bilaterală și valorile sînt obișnuit inegale între cele 2 ovare, iar stresul duce la eliberarea de steroizi suprarenali, care modifică rezultatele. Ca o orientare generală, creșterea DHEAS plasmatic este de cele mai multe ori asociată cu o hiperplazie sau tumoare suprarenală, iar creșterea testosteronului și androstendionului relevă o sursă ovariană. Au fost imaginate mai multe teste de stimulare și de supresie pentru identificarea sursei de androgeni crescuți. Testul la dexametazonă a fost cel mai adesea folosit pentru diferențierea originei androgenilor în exces. Administrarea timp de 7 zile a cîte 0,5 mg de 4 ori pe zi (2 mg/zi) determină o scădere a DHEAS și a cortizolului la 50—75% din valorile inițiale, dacă sursa de androgeni în exces este suprarenală. Kirschner și col. au cateterizat venele ovariene și suprarenale și au administrat 2—4 mg/zi dexametazonă ; ei au observat o reducere cu 50% și de A și T din sîngele ovarian, dar condițiile lor experientale au fost supuse unor critici. În general, dacă sursa este suprarenală și în lipsa unor valori scăzute de SHBG, administrarea de dexametazonă 2 mg/zi timp de 4—7 zile trebuie să scadă DHEAS la 50—75% din valorile inițiale, T liber sub 8 pg/ml și T total sub 58 ng/dl. Dacă valorile de T și A rămîn ridicate, sursa androgenilor poate fi mixtă, suprarenală și ovariană. Administrarea unui amestec CO trebuie să scadă valorile de androgeni dacă sursa este ovariană, iar HCG să crească androgenii ovarieni.

Diagnosticul unei hiperandrogenii. Sînt necesare o anamneză minuțioasă și un examen general complet. Se vor nota factorii genetici, etnici și constituționali. Trebuie reținut însă că un hirsutism familial poate fi datorat unui sindrom androgenital și există și un sindrom de ovare polichistice transmisibil familial. Se vor nota data primei menstruații și caracterele ulterioare ale acestora. Un istoric inițial normal urmat de amenoree și hirsutism accentuat rapid și progresiv pînă la instalarea unei virilizări, sugerează prezența unei tumori androgen-secretante. Se va consemna la copii cu pseudohermafroditism feminin un istoric privind ingestia de androgeni de către mamă în timpul gravidității.

La examenul obiectiv vor fi căutate semnele generale ale unui sindrom androgenital, stigmatele unui sindrom Cushing. Se va diferenția hipertricoza de hirsutism și se va aprecia scorul de hirsutism. Examenul ginecologic va depista anomalii ale organelor genitale externe și modi-

Scanned with OKEN Scanner

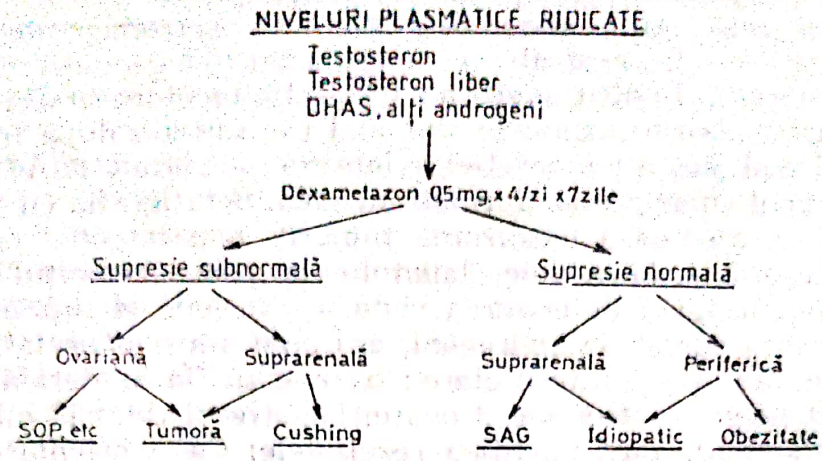


Fig. 74

Hiperandrogenii

1. Genetice	– rasiale – familiale – individuale
2. Hipotalamice	– sindrom de stress
3. Hipofizare	– boala Cushing – adenom cromofog – prolactinom – acromegalie
4. Suprarenale	– sindrom adrenogenital cu deficit enzimatic: – 3β-HDS-Δ^{5-4} – 21-Hidroxilază – 11-Hidroxilază – prin tumoră maternă androgen secretantă – iatrogenă (tratament matern cu androgeni şi progestative)
5. Ovariene:	– SOP – hipertecoză – HAIR-AN – idiopatică – tumori: – arrhenoblastom – cu celule hilare – suprarenalom – benigne cu excitaţie stromală (chist mucoid dermoid etc.)
6. Mixte	– ovariene şi suprarenale
7. Prin conversiune periferică crescută	
8. Disgenezii gonadice	
9. Iatrogenice (terapie cu androgeni şi 19-norsteroizi)	

Fig. 75

ficările configurației normale a clitorisului. La examenul ginecologic se va acorda o atenție deosebită aprecierii dimensiunilor și configurației ovarelor.

Examenul ultrasonic cu un aparat de mare rezoluție poate identifica prezența unei tumori ovariene sau suprarenale sau a ovarelor polichistice. Ginecografia, insuflația retroperitoneală de aer și arteriografiile ovariană și suprarenală comportă riscuri și sînt depășite de CAT cu aparate de a 3-a generație, care pot identifica sediul hiperplaziei sau tumorii. Cateterismele venelor ovariene și suprarenale nu pot fi folosite decît în centre bine dotate și, așa cum s-a arătat, există rezerve asupra folosirii lor din punct de vedere teoretic, practic și etic.

Determinările hormonale cu mijloacele actuale pot fi executate numai în centre aprovizionate cu chituri pentru metode RIA și sînt costisitoare. Pe de altă parte, serviciile lipsite de dotare tehnică și specialiști au obligația să îndrume bolnavele la centre competente. Sînt necesare dozări plasmatice ale principalilor androgeni (T, DHT, A, A-diolii, DHEA- DHEAS) ; de asemenea determinarea fracțiunilor libere și a celor legate de SHBG, precum și a acesteia din urmă. Hatch consideră că un test de supresie cu dexametazonă în doze de 2 mg/zi timp de o săptămînă permite un diagnostic diferențial într-o hiperandrogenie. Bolnavele la care T liber nu scade, au o hiperandrogenie ovariană, de obicei un SOP. Nivelurile ridicate de androgeni (în special DHEAS) și de cortizol sugerează un sindrom Cushing. Scăderea normală a hiperandrogeniei îndrumă diagnosticul spre un sindrom adrenogenital, prolactinom, obezitate sau hiperandrogenie idiopatică. Schema lui R. Hatch rezumă acest raționament (fig. 74).

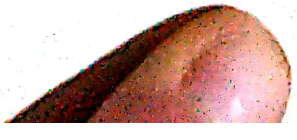
Valori plasmatice de T mai mari de 200 ng/ml plasmă sugerează prezența unei tumori ovariene sau suprarenale și de DHEAS mai mari de 800 µg/dl de tumoare suprarenală. Uneori este necesară laparotomia pentru precizarea unui diagnostic.

Figura 75 rezumă principalele cauze de hiperandrogenie și hirsutism la femei.

9.1. HIPERPLAZIILE CONGENITALE SUPRARENALE

Defecte enzimatice în căile sintetice suprarenale duc la lipsa sau scăderea unor hormoni adrenocorticali și secreția excesivă a altora. Aceste defecte determină manifestări clinice variate, iar determinarea hormonilor plasmatici deficienți sau în exces, precum și a metaboliților lor urinari permit diagnosticul defectului enzimatic.

Manifestările pot fi intense încă de la naștere sau tulburarea poate fi discretă și să se exteriorizeze clinic abia în perioada adultă. Uneori unele defecte enzimatice interesează deopotrivă suprarenalele și ovarele ; alteori există deficiențe enzimatice asociate și manifestarea clinică este mai complexă. Pe figura 76 sînt ilustrate principalele defecte enzimatice cu hormonii deficienți sau în exces, precum și metaboliții lor.



Scanned with OKEN Scanner

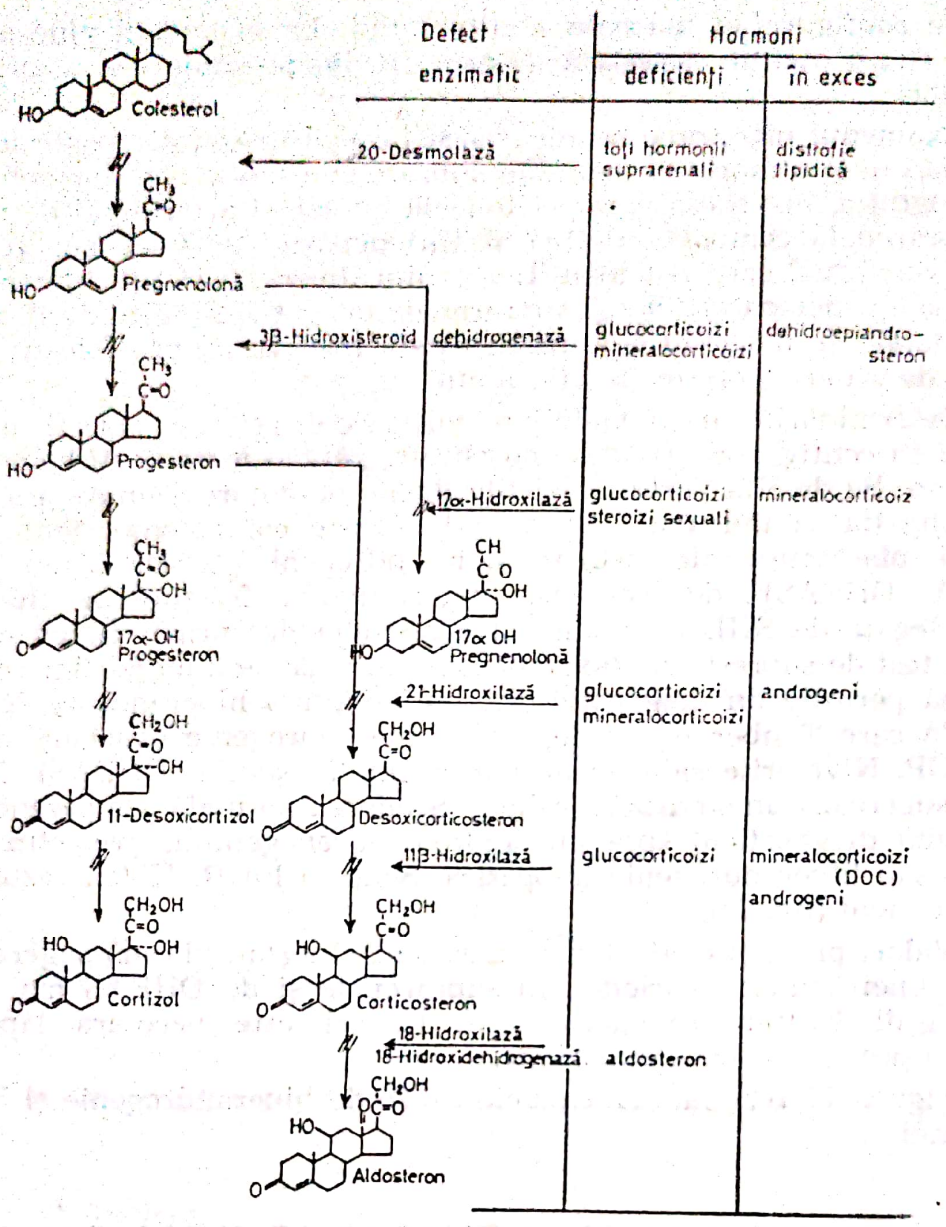


Fig. 76. Defecte enzimatice ale steroidogenezei suprarenale.

9.1.1. SINDROMUL ADRENOGENITAL (SAG)

SAG cuprinde mai multe tablouri clinice, datorate unor defecte enzimatice congenitale cu transmisie autosomală recesivă. Mecanismul de producere constă în tulburarea sintezei unor hormoni steroizii suprarenali (mai ales cortizolul și mai rar aldosteronul) ; tulburarea mecanismului de feedback negativ al cortizonului duce la o secreție crescută de ACTH. Acesta stimulează sinteza hormonilor, care au cale liberă enzimatică, cel mai frecvent androgenii. Stimularea prin ACTH a glandei suprarenale determină o hiperplazie congenitală a acesteia. Expunerea fătului feminin la cantități crescute de hormoni androgeni perturbează dezvoltarea primordiilor organelor genitale externe, dînd un pseudohermafro-

ditism feminin la un făt cu cariotip normal 46 XX. Cînd tulburarea este de intensitate mai mică, manifestările de virilizare pot apărea în copilărie, dînd o pseudopubertate precoce heterosexuală, iar la vîrsta adultă virilizare, amenoree, anovulație și sterilitate.

La făt se poate constitui un tablou clinic asemănător de pseudohermafroditism feminin în cazuri excepțional de rare, cînd mama este purtătoarea unei tumori androgen-secretante ovariană sau suprarenală. Mai frecvent, un tablou asemănător se poate manifesta dacă gravida a fost supusă în primele 3 luni de sarcină la un tratament androgenic (testosteron, etisteron, metil-testosteron, danazol etc.) sau a ingerat contraceptive orale care conțin progestative cu efecte asociate androgene (noretindronă, noretinodrel, linestrenol levonorgestrel, desogestrel etc.). În aceste cazuri însă nu apare o hipertrofie a corticosuprarenalei (CSR) și fenomenele de virilizare prezente la naștere nu sînt progresive în copilărie ; valorile plasmatice ale steroizilor suprarenali și eliminările urinare ale metaboliților acestora sînt normale.

În hiperplaziile congenitale ale CSR dezvoltarea canalelor mülleriene nu este tulburată, deoarece primordiile acestora se formează înaintea intrării în funcțiune a „zonei fetale" secretantă de androgeni. În raport cu intensitatea și momentul stimulului androgenic anomaliile organelor genitale externe ale fătului feminin pot fi intense și anume fuziunea pliurilor labiale, care apar proeminente, încrețite și pigmentate, iar clitorisul este hipertrofiat, cu oarecare adeziune ventrală și hipospadias complet. În formele mai puțin severe tabloul este variabil cu forme intermediare, manifestarea unui stimul androgen mai slab sau mai tardiv fiind numai hipertrofia clitoridiană. În defecte enzimatice mai puțin intense, manifestarea poate să survină în copilărie, la pubertate sau chiar în perioada adultă. La copiii de 5—6 ani are loc o accelerare în creșterea liniară a oaselor, încît aceștia au talia corespunzătoare vîrstei de 12—13 ani și vîrsta osoasă de 13—15 ani. Apar semnele de virilizare care constau în creșterea părului pubian, pe față, implantarea pilozității frontale de tip masculin, uneori chiar chelie temporală. Clitorisul se hipertrofiază, se îngroașă vocea, iar sînii sînt atrofici. Cînd acești copii nu sînt tratați, se închid prematur epifizele oaselor lungi, iar la vîrsta adultă aceste fete rămîn cu talie mică și musculatură bine dezvoltată, de tip masculin. La adulte manifestările constau în virilizare, uneori amenoree sau tulburări menstruale prin insuficiență, anovulație și sterilitate. Ovarele suferă o îngroșare a capsulei și stromei și uneori îmbracă tabloul caracteristic macro- și microscopic de SOP. În defecte enzimatice mai complexe poate să apară hipertensiunea arterială sau un sindrom de deperdiție de sare și de K. Caracteristice pentru sindromul androgenital sînt valorile crescute ale unor androgeni plasmatici, ale 17 CS urinari și pregnantriolului. Valorile plasmatice ale ACTH sînt crescute, iar ale cortizolului scăzute la limita inferioară a normalului, datorită suprastimulării cu ACTH, care duce la hipertrofia compensatorie a CSR. Deficitul uneia sau mai multor enzime schimbă macazul steroidogenezei în alte direcții sau determină acumularea prohormonilor dinaintea acestor enzime ; precursorii se acumulează în sînge și metaboliții lor în urină.

Scanned with OKEN Scanner

Dozările plasmatice și ale metaboliților urinari, alături de tabloul clinic, permit identificarea tipului de sindrom adrenogenital. Defectele enzimatice cele mai frecvent întîlnite în SAG cuprind :

• *Deficitul de 21-hidroxilază* este cauza cea mai frecventă a SAG. Lipsa enzimei reduce sinteza de cortizol și de aldosteron. Scăderea cortizolului antrenează printr-un mecanism de feedback creșterea secreției de ACTH care determină o hiperplazie a CSR cu sinteza crescută de DHEA pe calea Δ_5, direct responsabilă sau prin produșii de metabolism de fenomenele de virilizare și de creștere a 17 CS urinari. Pe aclea Δ_4 crește precursorul acțiunii enzimei deficiente, 17α-OH-progesteron care se elimină în urină sub formă de pregnantriol și 11-cetopregnantriol. Ultimul este practic absent în urina copiilor sub 2 ani și cînd este identificat, deficitul de 21 hidroxilază este dovedit. Cînd defectul enzimatic este precoce și intens în viața fetală, se constată la naștere un pseudohermafroditism feminin ; din cauza scăderii sintezei și a aldosteronului poate să apară după naștere un sindrom caracterizat prin vărsături intense, deshidratare și pierdere de sodiu, care este adesea confundat cu o stenoză hipertrofică pilorică și care poate să ducă la moarte. Cînd deficitul este mai puțin accentuat sau manifestarea este mai tardivă, are loc o creștere accelerată, concomitent cu fenomene de virilizare, realizînd la fetițe un sindrom de pseudopubertate precoce heterosexuală, urmată de blocarea creșterii prin osificarea cartilajelor epifizare și aceste fetițe rămîn pitice. Dacă deficitul este mai discret și manifestările apar mai tîrziu, la femeia adultă, se constată clinic fenomene de hiperandrogenie, sterilitate cu amenoree sau cicluri anovulatorii și hiperplazie stromală ovariană secundară, cu sau fără distrofie polichistică. În plasmă sînt crescuți androgenii (în special DHEA dar și A și T) și 17 α-OH-P. Cortizolul și aldosteronul sînt normali sau la limita inferioară a valorilor normale, iar în urină cresc 17 CS și pregnantriolul, iar 17-OH CS sînt scăzuți. Scăderea mineralocorticoizilor poate să inducă un sindrom de „pierdere de sare".

• *Defectul de 3β-hidroxisteroid dehidrogenază Δ_{5-4}izomerază* tulbură sinteza hormonală pe calea Δ_4, în special a cortizolului, dar și de aldosteron. Se acumulează un exces de DHEA, care posibil este metabolizat via androstendiol spre T și DHT și metaboliții acestora din urină cresc 17 CS, iar 17 OH CS sînt scăzuți.

• *Deficitul de 11β-hidroxilază* împiedică sinteza de cortizol și aldosteron și acumularea de DHEA, cu creșterea eliminării de 17 CS și fenomene de virilizare. Acumularea de DOC determină o hipertensiune arterială.

Adesea defectele enzimatice sînt asociate, la femeia adultă putînd interesa atît suprarenala, cît și ovarul.

Prezența fenomenelor de virilizare de la naștere semnifică totdeauna o hiperplazie a CSR. Apariția fenomenelor de virilizare după naștere și mai ales după vîrsta de 2 ani pune probleme de diagnostic diferențial cu o tumoare adrenocorticală sau de ovare. DeCourt și Annoussakis (citați de J. Gabrilova) la o reevaluare a 95 cazuri de tumori adrenocorticale virilizante la copii au găsit o frecvență de 75% la fete, mai mult de jumătate avînd sub 2 ani. Fenomenele de virilizare și de creștere accelerată au fost prezente în majoritatea cazurilor. Localizarea tumorii suprarenale

a avut sedii egale, dimensiuni variabile și 75% din aceste tumori au fost maligne. Valorile de DHEAS peste 6 600 ng/dl (Yuen H.) și cele de testosteron peste 200 ng/dl sînt intens sugestive pentru adenom sau tumoare malignă androgen-secretantă suprarenală. Unele adenoame suprarenale produc și cantități mari de estrogeni. CAT cu un aparat de mare rezoluție permite stabilirea diagnosticului în toate cazurile. S-a sugerat că administrarea de 2 mg/kilocorp de hemisuccinat de hidrocortizon reduce valorile de 17 CS urinari și de DHEAS plasmatic în HCS și rămîn fără efect în tumori virilizante. Au fost observate însă scăderi de 17 CS urinari și în tumori după un test cu cortizol. Testul cu ACTH ar diferenția o hiperplazie CSR de o tumoare : în hiperplazie valorile androgenilor plasmatici și 17 CS cresc, pe cînd în tumori rămîn nemodificate. Au fost observate însă creșteri și în tumori, iar testul este nesigur în diagnosticul diferențial dintre hiperplazii și tumori CSR.

Tratamentul SAG la nou-născut cu pseudohermafroditism feminin se face cu cortizol și rareori și cu mineralcorticoizi, cînd aceștia sînt deficienți. Corectarea deficitului de cortizol, supresia hipersecreției de ACTH și a hiperplaziei CSR împiedică virilizarea progresivă, creșterea anormală somatică inițială și închiderea precoce a cartilajelor epifizare. Tratamentul corectează în unele cazuri pierderea de apă și sare și previne instalarea HTA. Este necesar și un tratament corectiv al anomaliilor vulvare (vezi tratamentul malformațiilor vulvare). Terapia cu cortizol este preferabilă la copiii mici și se va ghida pe baza valorilor urinare ale 17 CS ; la copiii mai mari, adolescente și adulte este de preferat tratamentul cronic cu dexametazonă (superprednol) în doze de 0,25—0,75 mg/zi, administrate seara la culcare sub controlul cortizolului și androgenilor plasmatici și/sau a 17 CS urinari.

BIBLIOGRAFIE

BARBIERI R. L., RYAN K. J. — Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome : A common endocrinopathy with distinct pathophisiologic features. Am. J. Obstet. Gynecol., 147 : 90, 1983.

BOUALLOUCHE A., BRERAULT J. L., FIET J., JULIEN R., VERMEULEN C. — Evidence for an adrenal and/or ovarian dysfunction as a possible etiology of idiopathic hirsutism. Am. J. Obstet. Gynecol., 147 : 57, 1983.

BOYERS S. E., BUSTER J. E., MARSHALL J. R. — Hipotalamic-pituitary-adrenocortical function during long-term low-dose dexamethasone therapy in hyperandrogenized women. Am. J. Obstet. Gynecol. 142 : 330, 1982.

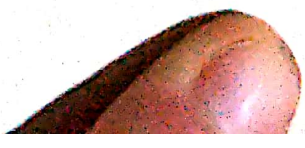
BUVAT J., BUVAT-HERBAUT M. — Physiopathogénie du „virilisme pilaire idiopathique" ; J. Gyn. Obst. Bio. Repr., 1977, 6, 891—906.

CHOOK J. M., KROTOC J. W. — Virilising adrenal congenital hyperplazia with normal dehydroepiandrostendione sulfats. Am. J. Obstet. Gynecol., 147 : 972, 1983.

CACCIARI E., CICOGNANI A., PIRAZZOLI P., TASSONI P., ZAPPULLA P., SALARDI S., BERNARDI F., MAZZATI L. — GH, ACTH, TSH, LH and FSH reserve in prepubertal girls congenital adrenal hyperplasia. Reprinted J. of Cl. Endocrinology, 1976, vol. 43, nr. 5.

FRIEDMAN I., SCHMIDT E. G., KIM H. M., POWELL J. — Serum testosteron concentration in the evaluation of androgenproducing tumour. Am. J. Obstet. Gynecol., 153 : 44, 1985.

FUJIEDA K., REYER F., BLAMESTRIN J., FAIMAN C. — Pituitary -ad- renal function in women treated with low doses of prednisone. Am. J. Obstet. Gynecol., 137 : 962, 1980.



Scanned with OKEN Scanner

GABRILOVE J. L., NICOLIS G. L., MITTY H. A. — Virilising adrenocortical adenoma studied by selective adrenal venography. Am. J. Obstet. Gynecol., 125 : 180, 1976.
GIMENS J. R., ANDERSON R. N., WISER W. L., UMSTOT E. S., FISCH S. A. — The effectiveness of two oral contraceptives in suppresing plasma androstendiole, testosterone, LH and FSH, and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women ; Am. J. Obstet. Gynec., 124 : 333, 1976.
HATCH R., ROSENFELD R. T., KIM M. H., TREDWAY D. — Hirsutism : Implications, etiology and management ; Am. J. Obstet. Gynec., 140 : 815, 1981.
HO YUEN B., MINCEY E. K. — Role of androgens in menstrual disorders of nonhirsute and hirsute women and the effect of glucocorticoid therapy on androgen levels in hirsute hyperandrogenic women. Am. J. Obstet. Gynec., 145 : 152, 1983.
HO YUEN B., MOON Y. S., MINCEY E. K. — Adrenal and sex hormone production by a virilizing adrenal adenom ; its diagnosis with computerized tomography. Am. J. Obst. Gynec., 145 : 164, 1983.
KIM M. H., ROSENFIELD A. H., SCHNEIR H. G. — Ovarian hiperandrogenism with normal and abnormal histologic findings of the ovaries. Am. J. Obstet. Gynec., 134 : 445, 1979.
LYNN G., FRANK H. TYLER — Diagnosis and treatment of disorders of the adrenal cortex. Pharmac. Ther. vol. I, 259, 1976.
MOTOHASHI T., WU C. H., ABDEL-RAHMAN H. A., MARYMOR N. — Estrogen/androgen balance in health and disease. Am. J. Obstet. Gynec., 135 : 89, 1979.
NAGAMANI M., DING VAN TUNG, KELVER E. M. — Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. Am. J. Obstet. Gynec., 154 : 384, 1986.
NEWMARK S., DLUH R. C., WILLIAMS G. H., POCHI P., ROSE L. I. — Partial 11 and 21-hydroxylase deficiencies in hirsute women. Am. J. Obstet. Gynec., 127 : 549, 1977.
STANCZYN Z. F., PETRA H. P., SENNER W. J., NOVY J. M. — Effect of dexamethasone treatment on sex-steroid binding protein, corticosteroid binding globulin and steroid hormones in cycling rhesus mecaques, Am. J. Obstet. Gynec., 151 : 464, 1985.
STEINGOLD A. K., JUDD L. H., NIEBERG K. R. — Treatment of severe androgen excess due to ovarian hyperthecosis with a longacting gonadotropin-releasing agonist.

Scanned with OKEN Scanner

10. SINDROMUL DE OVARE POLICHISTICE (SOP)

Stein și Leventhal au descris în 1935 un sindrom caracterizat clinic prin anomalii menstruale, cel mai adesea oligomenoree sau amenoree, obezitate, hirsutism, anovulație și sterilitate. Ei au observat cu ocazia laparotomiilor că ovarele acestor femei erau mari, de culoare albă perlată și cu suprafața netedă. La hemisecțiune aceste ovare conțineau numeroși foliculi chistici de dimensiuni de 5—7 mm și cu conținut clar. La examenul microscopic au constatat că ovarele aveau o fibroză a stromei corticale cu zone de hialinizare ; foliculii chistici numeroși aveau teaca internă mult îngroșată și cu semne evidente de luteinizare. În aceste ovare lipseau corpii galbeni și arareori se puteau observa semne ale unor ovulații antecedente prin prezența de corpi albicans. Considerînd fibroza subalbugineală ca o rezistență mecanică în calea ovulației, ei au propus și o soluție terapeutică, și anume rezecția cuneiformă largă a ovarelor. Au comunicat rezultate favorabile, în sensul reluării ciclurilor menstruale normale, apariției ovulațiilor și sarcinilor după această intervenție. De fapt, ovarul polichistic caracteristic sindromului Stein-Leventhal a fost descris încă din 1844 de Chereau, iar soluția terapeutică constînd în rezecția parțială a ovarelor a fost descrisă de Waldo în 1896.

Într-o trecere în revistă a peste o mie de cazuri studiate de Goldzieher și Green și etichetate drept SOP, hirsutismul a fost prezent la 69%, obezitatea la 41%, oligomenoreea și amenoreea la 51%, sîngerări neregulate la 29% și sterilitatea relativă la 74% din bolnave.

Determinările de androgeni urinari și plasmatici în SOP au confirmat în majoritatea cazurilor prezența unei hiperandrogenii moderate relative (prin creșterea numai a androgenilor liberi) sau absolute (prin creșterea androgenilor totali) sau prin scăderea TeBG. Determinările de 17 CS urinari au furnizat valori normale sau la limita superioară a normalului. Determinările de steroizi și de hormoni gonadotropi din plasmă au demonstrat valori crescute de T, A, E_2 și de LH, precum și creșterea raportului LH/FSH. Au fost absente vîrfurile preovulatorii de FSH, LH și de E_2 și valorile de P au fost constant scăzute.

Scanned with OKEN Scanner

Mai multe studii au demonstrat prezența ovarelor polichistice și în sindrom Cushing, în hiperplazii congenitale suprarenale cu manifestări la adultă, mai ales prin deficit de 21 hidroxilază (R. Lobo, 1980), în acromegalie, hiperprolactinemii, hipotiroidism și în unele forme de diabet insulinorezistent, ca sindromul Aschard-Thiers. Invers, au fost observate femei cu amenoree sau oligomenoree, obezitate, hirsutism și sterilitate, iar la determinările plasmatice hiperandrogenie fără modificări ovariene caracteristice din SOP, precum și forme intermediare sau evolutive, încît se vorbește în prezent de sindroame de ovare polichistice cu tablouri clinice variate, unele deja conturate prin determinări sofisticate de laborator. Aceste variate SOP pot avea o etiopatogenie diferită și se pot preta la tratamente diferențiate.

Diagnostic. Anamneza furnizează date privitoare la tulburările de ciclu. Acestea se pot instala imediat după prima menstruație și constau în cicluri rare, distanțate progresiv, urmate apoi de amenoree. Au fost observate și femei cu SOP cu cicluri aparent normale, dar investigațiile hormonale au identificat prezența anovulației și a hiperandrogeniei ; mai rar un SOP poate evolua cu menometroragii. Sindromul premenstrual și dismenoreea sînt relativ frecvente în SOP. Amenoreea se poate instala și secundar după o rezecție parțială de ovare, urmată de o perioadă de cicluri regulate și chiar de 1—2 sarcini. Sterilitatea, prezentă la 75% din cazuri este de obicei primară și mai rar secundară. Examenul obiectiv general identifică prezența obezității, care nu este prea accentuată și uneori poate lipsi. Hirsutismul este prezent aproape în toate cazurile și este de intensitate variabilă ; uneori este doar discret, cu pilozitate subnazală, periareolară mamară și pe linia albă subombilicală, dar alteori este intens, oferind aspecte aproape de virilizare. Examenul genital decelează un uter de mărime normală și ambele ovare mărite, ovalare, boselate, mobile, nedureroase. Examenul ecografic precizează volumul ovarelor și prezența chisturilor foliculare mici și mijlocii. Laparoscopia permite inspecția directă a ovarelor, care sînt mari, porțelanii, eventual și practicarea unei biopsii. Prin rezecția largă și examenul histopatologic laparotomia permite diagnosticul modificărilor caracteristice ale ovarului Stein-Leventhal și diferențierea de hipertecoza ovariană, care constă în prezența unor insule izolate de celule luteinizate distribuite în stroma ovariană, de obicei fără, sau cu puține chisturi foliculare cu luteinizare tecală. Biopsiile mici sau unice nu sînt totdeauna reprezentative pentru SOP. Biopsia de endometru pune în evidență modificări hiperplazice variate fără semne de secreție ; au fost descrise adenocarcinoame de endometru asociate cu SOP, care constituie de aceea un factor de risc pentru cancerul endometrial, datorită lipsei secreției ciclice progesteronice.

Examenele de laborator. Determinările de 17 CS urinari sînt lipsite de valoare în SOP. Determinările plasmatice de androgeni au furnizat următoarele date : (1) androgenii puternici plasmatici (T, DHT, A-diolii) sînt adesea crescuți ; (2) testosteronul plasmatic total are valori crescute (peste 45 ng/ml, M. Kim, 1981), dar uneori, cu toate că T total nu este crescut, fracțiunea liberă plasmatică de T este crescută ; (3) raportul din-

tre T liber/T total este crescut, ca și proporția testosteronului liber, care la femeia normală este de 6,61±0,04 (T. Motohashi, 1979) ; (4) androgenii slabi precursori ai T pot fi de asemenea crescuți (DHEA, DHEAS), A) și creșterea T și DHT poate fi consecința unei conversiuni periferice a acestora ; (5) valorile SHBG sînt constant scăzute și consecința este scăderea capacității de inactivare a androgenilor tari.

Concentrațiile plasmatice medii de E_2 și E_1 sînt constant crescute peste valorile din faza foliculară medie, dar nu ating niciodată nivelurile care se constată la femeia normală în timpul vîrfului estrogenic preovulator. Deoarece există o competitivitate între androgeni și estrogeni în fixarea pe SHBG, androgenii avînd o afinitate mai mare, la o concentrație scăzută a capacității de inactivare plasmatică (SHBG—BC) efectul general este de hiperandrogenie. Progesteronul este constant scăzut (sub 0,5 ng/ml) prin lipsa ovulațiilor. Concentrațiile plasmatice de LH sînt constant crescute (peste 20—30 mUI/ml), dar nu ating niciodată valorile vîrfului preovulator. Eliberarea de LH este pulsatilă. Concentrațiile plasmatice de FSH sînt normale (5—15 mUI/ml) sau puțin crescute și lipsește vîrful preovulator. Raportul dintre LH și FSH este constant crescut în SOP față de valorile de la femeia normală. R. Lobo și col. au studiat în 1984 raportul dintre LH imunoreactiv determinat printr-o metodă RIA și LH bioactiv determinat prin metoda Van Damme pe celule interstițiale de șoarece. În SOP totdeauna sînt crescute nivelurile de LH bioactiv și raportul dintre LH bioactiv/LH imunoreactiv a fost găsit de 2,5 la femei normale și de 4,6 la femei cu SOP. Se crede că în SOP hipofiza ar secreta un tip particular de LH cu activitate biologică mai crescută. Testul cu LRH în SOP induce o creștere și mai mare de LH și o creștere proporțională mai modestă de FSH. La un test dublu pulsat de LRH are loc o eliberare crescută de LH față de femei normale și la femei cu hirsutism, dar fără modificări ovariene, sugerînd o capacitate crescută de sinteză a hipofizei pentru LH. Creșterea mai mică a FSH ar putea fi explicată prin inhibina secretată de tecile foliculilor sau printr-un prag inegal de stimulare a gonadotropilor la LRH. E_2 liber, care este crescut în SOP ar putea fi răspunzător de secreția crescută de gonadotropine, în special de LH. Scăderea SHBG din SOP explică excesul de E_2 activ pe hipofiză. Unele studii au observat o scădere și a capacității de legare a androgenilor și estrogenilor de către SHBG. În SOP au fost găsite valori anormale ale dopaminei atunci cînd s-a determinat acidul homovandelic urinar, care provine în parte și din metabolismul dopaminei din SNC. Au fost de asemenea observate valori anormale de β-endorfine, acestea putînd avea un rol în patogeneza SOP. Mai multe studii au demonstrat creșterea insulinei plasmatice în SOP, asociată mai ales cu obezitate (R. Pasquali, 1986) și curbe anormale la un test de încărcare cu glucoză. Celulele tecale *in vitro*, stimulate cu FSH/LH și cu insulină, secretă cantități mai mari de androgeni. Nu se știe dacă hiperandrogenia crește rezistența periferică la insulină sau invers ; insulina ar crește sinteza de androgeni. Unele studii au demonstrat hiperinsulinism numai în hipertecoze ovariene în sindromul HAIR—AN și în obezitate asociată cu SOP ;

Scanned with OKEN Scanner

obezitatea însăși, prin creșterea periferică a conversiunii A în T participă la apariția hiperandrogenismului și la creșterea rezistenței la insulină.

Etiologie. Pînă în urmă cu trei decenii mulți anatomopatologi și clinicieni considerau cauza anovulației din SOP factorul mecanic constituit de îngroșarea tecilor interne și fibroza subalbugineală, care ar împiedica dehiscența foliculilor. Au fost observate însă de Greenblatt ovulații la bolnave cu SOP după extirparea unui ovar. Au fost observate de asemenea ovulații spontane și sarcini la femei diagnosticate ca avînd un sindrom Stein-Leventhal după emoții și tratamente cu cortizol. S-a considerat că ovarele polichistice mari din SOP, prin însăși masa lor crescută ar putea fi cauza unei producții crescute de androgeni (tecali și stromali), care ar tulbura mecanismele de feedback pozitiv preovulator. S-a considerat și o sensibilitate anormală a ovarelor la stimulii gonadotropi hipofizari cu creșterea numărului de foliculi atretici, a căror teacă internă secretă cantități crescute de androgeni. Mediul folicular hiperandrogenic, prin inhibiția aromatazei blochează conversiunea acestora de către membrana granuloasă în estrogeni. Studiile enzimatice au identificat în unele sindroame de ovare polichistice un defect de 3 β-OH-DHA, Δ_{4-5} izomerază cu predominanța sintezei ovariene pe calea Δ_5, iar în alte sindroame de ovare polichistice au fost găsite deficiențe și ale enzimelor de aromatizare. Au fost puse în evidență prin studii *in vivo* cu precursori radioactivi și prin incubații de fracțiuni tecale și de granuloasă cu prehormoni marcați, defecte enzimatice în steroidogeneză ; E. Wilson și col. au studiat *in vitro* capacitatea spontană steroidogenetică a foliculilor medioantrali de la femei normale și cu SOP după stimulare cu FSH și LH și nu au observat diferențe semnificative. De fapt, este greu de explicat de ce rezecția parțială de ovare poate corecta un defect enzimatic în SOP. Au fost observate femei cu hiperandrogenii prin deficite enzimatice ale CSR, ca în hiperplazii, ale CSR forme adulte cu deficite de 3β-OH-DHA 17α-hidroxilază și alte enzime, la care s-a presupus că ar exista fie un deficit enzimatic înnăscut prezent pe toate structurile steroidogene (deci și ovare), fie că ar exista în ovare resturi embrionare suprarenale, care ar produce androgeni, ca și zona reticulată din CSR. Este posibil ca aceste mecanisme să fie prezente în unele forme de SOP sau de hipertecoză. Aceste tulburări enzimatice explică cu greu efectele terapeutice ale citratului de clomifen și gonadotropinelor. Poate un raport anormal între LH și FSH cu deficitul relativ al acestuia din urmă ar explica (Erikson și col.) lipsa de maturație a foliculilor ; activitatea aromatazei atît în foliculii normali, cît și în cei din SOP se declanșează spontan după ce aceștia depășesc dimensiunile de 5—7 mm. Androgenii excesivi din ovare ar accelera atrezia folliculară (poate și inhibina tecală și/sau proteina reglatoare a foliculogenezei), stabilindu-se astfel un cerc vicios. Constatarea unor SOP cu caracter familial a incitat investigații genetice. Numeroase studii au relevat că unele cazuri de SOP ar avea la origine o anomalie genetică autosomală dominantă. Printr-o metodă banding-tripsină Giemsa, R. Parker și col. au găsit pseudodiploidii cu trisomii 14 la 2—4% din celulele analizate la 5 din 15 bolnave cu SOP. Este po-

sibil ca nivelul constant scăzut de SHBG din SOP și prezența acesteia în lichidul folicular să fie un argument în plus pentru o anomalie genetică. Au fost găsite, dar nu în mod constant, și alte anomalii ale autosomilor și sexcromozomilor în SOP. Mai multe studii au găsit concentrații plasmatice de LH crescute eliberate sub formă de pulsații cu lipsa secreției mediociclice ; s-a presupus că hipofiza ar secreta cantități crescute de LH printr-o sensibilitate anormală la un stimul hipotalamic de LRH sau ar produce un LH biologic activ în cantități crescute. Au fost observate SOP asociate cu microadenoame hipofizare bazofile secretante de LH. Unele studii în care au fost aplicate teste de stimulare cu LRH au arătat o capacitate crescută a adenohipofizei de eliberare de LH și una mai scăzută pentru FSH ; testele repetate cu stimulare dublă (L. Meltz, 1979) au demonstrat că și capacitatea de sinteză a adenohipofizei pentru LH este mai crescută în SOP decît în sinteza de FSH. S-a stipulat că defectul principal în SOP ar fi hipotalamic. R. Lobo a studiat în 1983 nivelurile de norepinefrină prin determinarea metabolitului principal 3 metoxi-4-hidroxifenil glicol (MHPG) al NE din SNC și acidul 3 metoxi-4-hidroximandelic (VMA) provenit din NE periferică la femei normale și cu SOP, precum și serotonina trombocitară, care oglindește serotonina din SNC. La femeile cu SOP autorii au găsit valori mai crescute de MHPG și serotonină trombocitară decît la femeile normale ; de asemenea au observat o corelație pozitivă între MHPG și androgenii plasmatici crescuți în SOP. Yeh a susținut că valorile de LH crescute în SOP ar putea fi consecința scăderii activității dopaminergice inhibitorii asupra centrilor tonici hipotalamici ai secreției de LRH. Perfuziile cu dopamină scad valorile plasmatice de LH (Shoupe D., Lobo R.). Determinările urinare ale acidului homovandelic (HVA) și dihidroxifenil acetic (DOPAC), metaboliți ai dopaminei, care reflectă cam 30—40% din activitatea dopaminei centrale au arătat nivelurile crescute de MHPG și scăzute de HVA și de DOPAC. Administrarea de L-Dopa 400 mg/zi timp de o săptămînă, asociată cu 100 mg/zi Carbidopa (inhibitor periferic al decarboxilazei) au dus la creșterea nivelurilor urinare de HVA confirmînd creșterea activității dopaminergice după aceste tratamente. Testele la LRH au rămas însă crescute pentru LH și după aceste tratamente. Autorii citați consideră că în SOP există o scădere a activității dopaminei din SNC și o creștere a NE centrale. Alte studii au demonstrat și tulburări ale activității βendorfinei în SOP. Unele studii au identificat valori crescute de PRL plasmatice.

Deoarece aspectele clinice, concentrațiile steroizilor plasmatici și metaboliții catecolaminici, precum și testele dinamice hipotalamo-hipofizare sînt variate ca rezultate și interpretare pe diferite loturi studiate, se consideră că ar exista mai multe tipuri de SOP cu mecanisme patogenice variate, iar în ultimii ani aria „hiperandrogenismului idiopatic" se restrînge din ce în ce mai mult.

În cele ce urmează vor fi descrise sindromul Hair-An, hipertecoza ovariană și hiperandrogenismul idiopatic.

Scanned with OKEN Scanner

10.1. SINDROMUL HAIR-AN

Acest sindrom se caracterizează prin hiperandrogenism (HA), rezistență la insulină (IR) și acantosis nigricans (AN) și a fost descris de R. Barbieri și K. Ryan în 1983. Boala apare la orice vîrstă, uneori înainte de pubertate și atunci se însoțește de amenoree primară. Hiperandrogenia este caracterizată prin hirsutism, acnee, piele grasă, anomalii menstruale și anovulație. În cazuri mai severe pot să apară chiar o virilizare cu îngroșarea vocii, calviție, clitoromegalie și habitus corporal masculin. Acantosis nigricans este o modificare a epidermului și anume papilomatoză, hiperkeratoză și hiperpigmentare. Pielea este verucoasă și hiperpigmentată și localizările obișnuite sînt de gît, ceafă, în axile, sub sîni, și ocazional și pe alte pliuri ale corpului. Acantosis nigricans se poate întîlni însă și în adenocarcinoame digestive și cu alte localizări, precum și în unele endocrinopatii. Rezistența la insulină se caracterizează prin nivelurile crescute de insulină și concentrații normale de glucoză „à jeun", dar cu testul anormal de hiperglicemie provocată în formele ușoare, iar în formele severe concentrații crescute de insulină și glucoză de tip diabetic. Rezistența la insulină are drept cauze prezența anticorpilor antiinsulinici, o degradare crescută a hormonului, scăderea concentrației receptorilor sau a afinității acestora sau o rezistență postreceptor. La persoane normale insulina „à jeun" este sub 25 μUI/ml plasmă și la un test de hiperglicemie provocată sub 150—200 μUI/ml. În HAIR-AN nivelurile de insulină „à jeun" sînt peste 25 μUI/ml plasmă și la un test de toleranță la glucoză peste 250—1 000 μUI. Examenele de laborator arată în HAIR-AN valori de T și A crescute, ca și ratele de producere ale acestora și valori normale de gonadotropi, cortizol, SH, PRL și 17OHCS urinari. Testul cu LRH este normal sau crescut. Ovarele arată modificări ca în SOP, unori însă și hipertecoză stromală cu luteinizare difuză. Mai multe studii au demonstrat la bolnave cu HAIR-AN anomalii ale receptorilor de insulină din monocite și fibroblasti. Insulina însă exercită efecte stimulatorii asupra ovarelor în sinteza de androgeni (Nagamani N., 1986). Este posibil ca o activitate hormonală heterogenă a unor factori de creștere asemănători insulinei (IGF I și III), factori de creștere a nervilor (NGF), factorul de multiplicare-stimulare (MSA) și alții să joace un rol prin fixarea pe receptorii lor a insulinei în celulele steroid secretorii ovariene. Anomalia primară în HAIR-AN ar fi rezistența la insulină; dacă rezervele celulelor Langerhans sînt corespunzătoare, survine o hiperinsulinemie care stimulează producerea de androgeni prin acțiunea insulinei pe receptorii proprii ovarieni sau pe receptorii heterologi. Hiperandrogenia, adesea asociată cu obezitatea, crește rezistența periferică la insulină, celulele adipoase mari avînd receptori de insulină scăzuți. Este posibil și un mecanism autoimun prin fixarea imunoglobulinelor pe receptorii de LH, pe care i-ar stimula, deoarece sindromul HAIR-AN se asociază uneori cu boala Graves și tiroidita Hashimoto

Scanned with OKEN Scanner

10.2. HIPERTECOZA OVARIANĂ

Pentru unii constituie o entitate distinctă în cadrul hiperandrogeniilor. Din punct de vedere histologic se caracterizează prin prezența unor ovare obișnuit mărite, cu o îngroșare a stromei și care au insule de celule luteinizate ce secretă androgeni. Foliculii ovarieni caracteristici SOP sînt absenți sau reduși numeric și nu au particularitățile histologice din SOP. Lipsesc corpii galbeni sau stigmatele acestora. Pentru alții, hipertecoza ovariană ar oglindi modificări ovariene prezente în hiperandrogenisme, suprarenale (sindroame adrenogenitale cu evoluție la adulte, defecte enzimatice asociate ale CSR și ovarelor, unele forme de sindrom Cushing) sau aspecte evolutive ale unor forme de SOP. Caracteristice sînt hirsutismul intens, amenoreea, sterilitatea și adesea este asociată și obezitatea. Sindromul de rezistență la insulină este constant prezent cu valori plasmatice bazale crescute și anormal de crescute după un test de hiperglicemie provocată. În plasmă androgenii sînt crescuți, mai ales T și DHT, răspunzători de fenomenele de virilizare. LH este normal și lipsește acantosis nigricans. Unele studii au demonstrat *in vitro* capacitatea crescută a stromei ovariene de a sintetiza androgeni puternici și mai ales androgeni nearomatizabili de tip DHT. Sinteza este crescută dacă se adaugă în mediu insulină (Nagamani M., 1986).

10.3. HIRSUTISMUL IDIOPATIC

Se caracterizează prin prezența unui hirsutism, ovare normale și androgeni plasmatici normali sau la limita superioară a normalului. A. Bouallouche remarcă creșterea constantă a 3α androstan-5α 17β diol (A-diol) în urină și în plasmă. Pentru unii hirsutismul idiopatic ar constitui o utilizare crescută a androgenilor sau o hipersensitivitate a pielii, care ar conține un număr crescut de receptori de androgeni. Unele studii au identificat o scădere a TeBG cu creșterea clearance-ului metabolic al T și A. Testul la dexametazonă, care diferențiază hiperandrogenia suprarenală de cea ovariană, s-a dovedit imprecis, deoarece în hirsutismul idiopatic dexametazona scade și producția de androgeni ovarieni. Cateterismul venelor suprarenale și ovariene este imprecis și fără utilitate clinică. În unele hirsutisme idiopatice există totuși la teste complexe un defect enzimatic suprarenal și mai rar și ovarian. Stimularea cu ACTH dă în majoritatea cazurilor răspunsuri normale, dar uneori pot să apară răspunsuri anormale după o dublă stimulare cu ACTH și LRH, în sensul creșterii androgenilor plasmatici (A, T, DHEA) și/sau a 17-OH-P și de pregnantriol și compusul S în urină, sugerînd defecte enzimatice discrete suprarenale.

Tratamentul hiperandrogeniilor (SOP și manifestări de exces de androgeni). Stein și Leventhal au recomandat în 1935 rezecția cuneiformă a ovarelor la bolnave cu SOP și au comunicat normalizarea ciclurilor la 95% din bolnave și apariția sarcinilor la 85%, cel mai adesea la scurt interval după intervenție. Alte statistici au comunicat rezultate mai

Scanned with OKEN Scanner

puțin spectaculare și adesea după un interval relativ scurt după rezecția parțială a ovarelor s-au reinstalat oligo-amenoreea și sterilitatea. În ultimele trei decenii s-au practicat multe rezecții cuneiforme de ovare pe impresii clinice de sindrom Stein-Leventhal și multe femei au avut de suferit de pe urma „ciopîrțirilor" inutile a ovarelor. Practica s-a extins și printre chirurgi, care adesea — cu ocazia apendicectomiilor — mai extirpă și cîte un ovar sau o parte a acestuia pentru un folicul matur nevinovat sau un corp galben hemoragic recent. În prezent se consideră rezecția cuneiformă de ovare ca *ultima* metodă de folosit în SOP și numai la bolnave bine selecționate și după ce alte metode de tratament au eșuat. Bolnavele cu hiperandrogenii se adresează medicului pentru hirsutism, obezitate, tulburări de ciclu menstrual, sindrom premenstrual sau/și dismenoree, iar pentru sterilitate numai cele care doresc copii. Tratamentul trebuie să fie diferențiat în raport cu acuzele bolnavelor și solicitările acestora și este de preferat să fie aplicat în servicii care au dotări corespunzătoare pentru investigații endocrinologice.

Obezitatea și hirsutismul moderat determinate de un exces androgenic funcțional sînt benigne și vor fi tratate numai la cererea bolnavelor. Pentru obezitate singurul tratament de recomandat este cel dietetic. Reducerea masei adipoase duce la scăderea conversiunii periferice a A în T și a rezistenței periferice la insulină. Slăbirea prin dietă reduce hiperandrogenismul și au fost comunicate multe cazuri de SOP, la care scăderea masei ponderale a determinat normalizarea ciclurilor și chiar apariția ovulațiilor și a sarcinilor. S-a observat la femei cu SOP și sterilitate că o cură de slăbire care precede o terapie cu inductori de ovulație crește eficacitatea acestora.

Hirsutismul la femei preocupate de efectele inestetice ale acestuia poate beneficia de un tratament cosmetic. Foliculii piloși pot fi distruși prin electroliză. Deoarece tratamentul este costisitor și de lungă durată, femeia poate să procure un aparat și să-și facă singură electroliza foliculilor. Cînd hirsutismul este însoțit de acnee și seboree, precum și de tulburări de ciclu menstrual la femei tinere, necăsătorite, se pot administra tratamente cu CO, care să conțină progestative neandrogene, cum sînt noretinodrelul, etinodiol diacentat, MPA, clormadinona și mai ales cyproteronul (Diane). Cyproteronul, care este un antiandrogen, în doze de 100 mg/zi asociat cu EE_2 0,050 mg/zi poate fi administrat în terapie ciclică inversată. Cimetidina, în doze de 300 mg de 4 ori pe zi are efecte antiandrogene. Terapia progestațională cu MPA, clormadinonă sau cyproteron poate fi folosită cînd ciclurile menstruale sînt distanțate și abundente ; această medicație administrată între zilele 16—25 socotite din prima zi a unei menstruații previne și fenomenele proliferative hiperplazice ale endometrului prin exces de estrogeni. Cînd hirsutismul este dat de un hiperandrogenism care se reduce la un test cu dexametazonă ca în hiperplaziile suprarenale sau stomale ovariene dar uneori și în SOP, tratamentul cu superprednol oprește creșterea pilozității, duce la dispariția acneei și deseori normalizează menstrele inducînd chiar ovulații. Dozele zilnice sînt de 0,5 mg și se prescriu seara, înainte de culcare. Este necesar să se urmărească din cînd în cînd cortizolul plasmatic matinal, care nu trebuie să scadă sub 3 μg/ml, de-

oarece sub aceste niveluri scade capacitatea de reacție a bolnavei la agresiuni infecțioase și traumatice. Înainte de planificarea unei intervenții se va suprima dexametazona și se va aplica un test de stres hipoglicemic cu insulină 0,1 UI/kilocorp, urmărindu-se creșterea corespunzătoare a nivelurilor de cortizol. Administrarea prelungită de superprednol cu niveluri sub 3 μg/ml de cortizol plasmatic induce modificări cushingoide și dozele trebuie reduse în acest caz la 0,25 mg/zi.

Tratamentul sterilității prin anovulație în SOP se face cu citrat de clomifen (clomid, serophene, clostylbegyt), care are efecte estrogene și antiestrogene. Modul de acțiune al citratului de clomifen a fost discutat în altă parte. Dozele uzuale sînt de 50—150 mg/zi și durata tratamentului este de 5 zile, începînd cu a 5-a zi a unui ciclu spontan sau indus cu progestative. Tratamentul se aplică numai după verificarea spermogramei soțului. Se înregistrează zilnic curba termică bazală și se urmărește eficacitatea tratamentului prin examene citovaginale hormonale, examenul glerei cervicale și determinarea estrogenilor urinari. Metodele actuale folosesc examenul ecografic al ovarelor și determinările de estradiol plasmatic ; cînd ovarele sînt populate de foliculi cu diametrul de 15—18 mm și valorile plasmatice de E_2 de 600—1 600 pg/ml, se administrează hormon corionic gonadotrop în doze de 5 000—10 000 UI, în general în ziua a 15—16-a a ciclului sau la 6—7 zile după terminarea tratamentului cu clomid. Creșterea preovulatorie de LH cu clomid este adesea insuficientă, iar activitatea corpului (sau corpilor) galbeni de scurtă durată, ceea ce justifică administrarea de HCG imediat după maximum estrogenic preovulator. Pentru menținerea activității corpului galben unii mai administrează încă 2 500—5 000 UI HCG după 4—5 zile de la ovulație, deoarece timpul de înjumătățire a HCG este mai lung decît al LH. Cînd valorile preovulatorii de E_2 depășesc 2 500 pg/ml, se va renunța la administrarea de HCG, deoarece există pericolul apariției sindromului de suprastimulare. Creșterea progesteronului plasmatic sau pregnandiolului urinar după terapia cu clomid și HCG confirmă ovulația sau poliovulația, uneori însă se constituie chisturi de corpi galbeni fără dehiscența foliculilor. Femeile sub tratament trebuie încurajate să aibă raporturi sexuale zilnice în intervalul dintre zilele 12—18 ale ciclului sau după 5—7 zile de la terminarea tratamentului cu clomid, atunci cînd acesta s-a administrat la o femeie amenoreică. Este necesară urmărirea zilnică, prin US și determinări plasmatice de E_2, P și apoi, și printr-o reacție de sarcină sensibilă, eficacitatea tratamentului. Repetarea tratamentului cu clomid peste o sarcină induce adesea malformații fetale, mai ales cardiace. În lipsa concepției, dacă nu s-au format chisturi pe ovare, tratamentul cu clomid se poate repeta de 3—4 ori cu doze crescînde, care să nu depășească 200 mg/zi și durata tratamentului cel mult (și pentru cei temerari) 7 zile cu monitorizare îngrijită. Au fost citate mai multe efecte adverse ale clomidului, cel mai frecvent și important fiind sindromul de suprastimulare, care va fi discutat în altă parte. Alte efecte adverse cuprind tulburările de vedere — încețoșarea cîmpului vizual, fulgurații, scotoame, — care impun oprirea tratamentului. Tulburările minore cuprind valori de căldură, cefalee, balonare și disconfort abdominal, grețuri, amețeli și erupții alergice. Medicamentul este contraindicat în hepatite cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Incidența ovulațiilor în SOP după tratamentul cu citrat de clomifen se apropie de 85%, iar a sarcinilor de 65%: sarcinile gemelare sînt prezente la peste 10% din femeile tratate și triple la 1%. Avorturile survin la 21% din femeile tratate și nașterile premature ating proporții de 15—20%, fiind în relație directă cu gemelaritatea. Malformațiile fetale au fost evaluate la 2,5% și proporția este asemănătoare cu cea generală de la nașteri.

În hiperandrogenisme, mai ales prin defecte enzimatice suprarenale sau hipertecoză ovariană, se recomandă ca aplicarea tratamentului cu citrat de clomifen să fie precedat de o terapie cronică cu dexametazonă cîte 0,25—0,50 mg/zi (sau prednison 5 mg/zi) pînă la normalizarea androgenilor plasmatici; uneori numai acest tratament este urmat de apariția de ovulații și sarcini. La femei cu SOP și sterilitate prin anovulație, la care mai multe cure de clomid nu au indus ovulații, mai mulți autori au încercat un tratament cu HMG și HCG sub strictă supraveghere pentru a se evita un sindrom de suprastimulare. E. Kemmann, administrează din ziua a 3-a sau a 5-a de ciclu Pergonal (care conține 75 UI FSH și 75 UI de LH) cîte 1—2 fiole pe zi, monitorizînd clinic dimensiunile ovarelor (sau printr-un „realtime sector scanner" dimensiunile foliculilor), modificările mucusului cervical și creșterea de E_2 plasmatic. Cînd nivelurile de E_2 ating 800—1 200 pg/ml și dimensiunile foliculilor au un diametru de 18—21 mm, se întrerupe tratamentul cu pergonal și se administrează HCG (Prolan, Pregnyl) 10 000 UI după 48 de ore (fig. 77).

Cu această metodă au obținut în SOP rezistent la clomid ovulații la toate bolnavele tratate și sarcini la 60%; din acestea 36% au fost gemelare, iar incidența avorturilor spontane a fost de 21%. Sindromul de suprastimulare este însă frecvent și tratamentul necesită o monitorizare riguroasă.

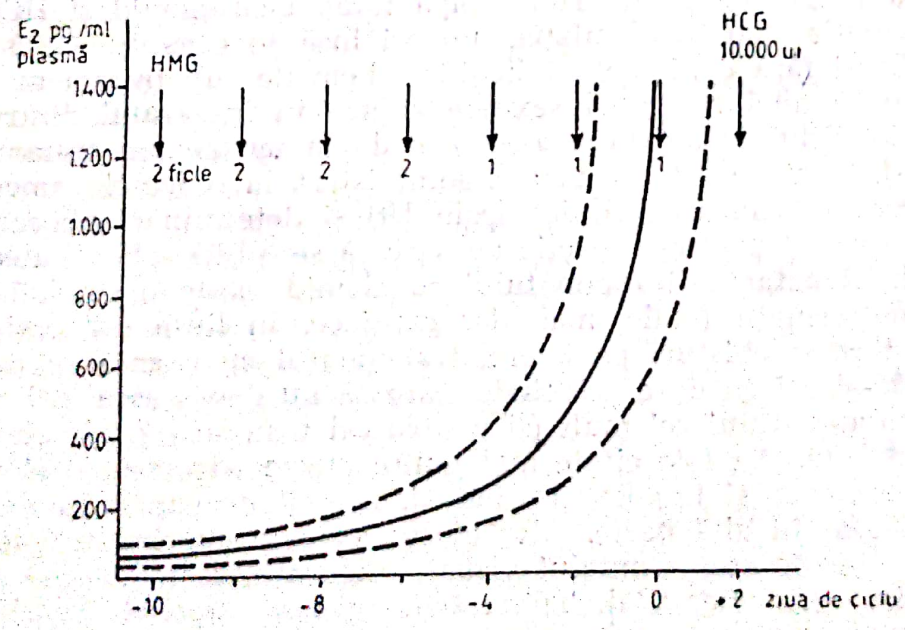


Fig. 77. Inducerea ovulației cu HMG—HCG în SOP cu monitorizarea estrogenilor plasmatici.

Deoarece în SOP sînt crescute nivelurile plasmatice de LH și raportul LH/FSH, dar valorile de FSH sînt normale sau uneori chiar scăzute, pentru a evita un sindrom de suprastimulare și pentru a obține o sincronizare de creștere a foliculilor, J. Schoemaker (1978) a folosit un preparat de FSH pur hipofizar uman (LER — 1577) și N. Garcea (1985) un alt preparat de FSH purificat urinar pentru inducerea ovulației la bolnave cu SOP. N. Garcea și col. au administrat timp de 12—14 zile FSH pur în doze de 150 UI/zi, monitorizînd valorile de E_2 și creșterea foliculilor. Cînd valorile de E_2 au ajuns la 500—600 pg/ml, au întrerupt tratamentul cu FSH și au administrat după 48 de ore 10 000 UI de HCG. Cu acest tratament au obținut la 91% din femei cicluri ovulatorii și la 50% sarcini, dar și un sindrom de suprastimulare la 23% și avorturi la 22% din bolnavele tratate. A fost încercată în SOP și terapia cu GnRH administrat în doze de 20 μg intravenos sub formă de pulsații cronice la 90—180 de minute cu unele succese (A. Leucopulos, 1984 ; M. Filicori, 1986). Maturația foliculară s-a apreciat de asemenea prin măsurarea diametrelor foliculilor și valorile plasmatice de E_2 ; declanșarea ovulației și menținerea activității corpilor galbeni cu HCG. Această terapie însă este potrivită în anovulații cu niveluri joase de gonadotropine. K. Steingold a folosit un tratament cu un agonist de GnRH la femei cu hipertecoză și exces androgenic timp de 3 luni, după care a indus ovulații urmate de sarcini cu o terapie HMG și HCG.

Rezecția cuneiformă de ovare, așa cum s-a arătat, trebuie să fie păstrată în rezervă și folosită numai după ce au fost epuziate celelalte mijloace de tratament anterior descrise și nu se aplică decît la femei căsătorite după verificarea spermogramei soțului. Are avantajul că permite o evaluare intraoperatorie a stării ovarelor și prelevarea unor biopsii largi, precum și verificarea permeabilității tubare. Principalul dezavantaj îl constituie efectul temporar asupra restabilirii menstrelor și a ovulațiilor. Studii care au urmărit prin laparoscopii starea micului bazin după rezecții cuneiforme de ovare, au observat constituirea într-o proporție importantă de aderențe peritubare și periovariene, cu transformarea unei sterilități funcționale într-alta mecanică. Acest fapt justifică rezervele pe care le adoptă mulți ginecologi în aplicarea acestei intervenții.

Tehnic, rezecția cuneiformă a ovarelor cuprinde următorii timpi :

Laparotomie mediană subombilicală sau Pfannenstiel. Se inspectează organele genitale interne și permeabilitatea tubară. Se prinde ovarul în mîna stîngă a operatorului și se fixează cu 2 fire de susținere plasate spre ligamentele utero- și lombo-ovarian pe zona opusă hilului (fig. 78).

Se excizează o porțiune largă „generoasă" din ovar printr-o incizie ovalară care cuprinde cortexul și o parte din stroma din zona opusă hilului ; zona excizată poate să fie pînă la 1/3 din masa ovarului (fig. 79).

Se plasează 3—4 fire de apropiere a zonei medulare, care se înnoadă în interiorul zonei extirpate pentru hemostază și reducerea spațiului mort sau 3—4 fire în U care apropie marginile exciziei cu fire de catgut cromat OOO sau dexon (fig. 80).

Se suturează cortexul ovarian cu fire izolate de catgut cromat OOO sau dexon (fig. 81).

Se procedează identic și cu ovarul contralateral. Se controlează minuțios hemostaza ; se închide peretele abdominal în straturi anatomice.

Scanned with OKEN Scanner

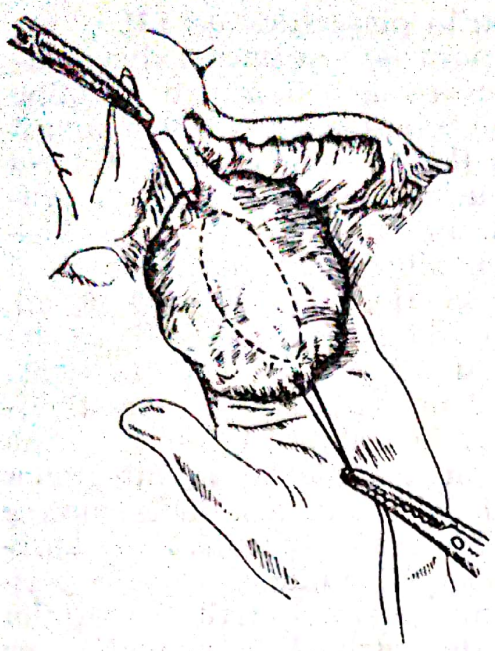


Fig. 78. Rezecția cuneiformă a ovarului.

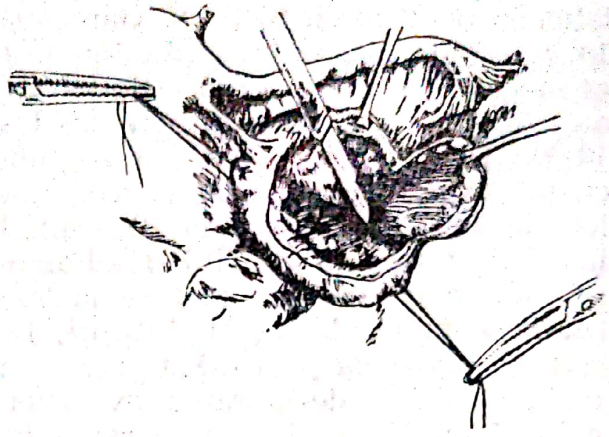
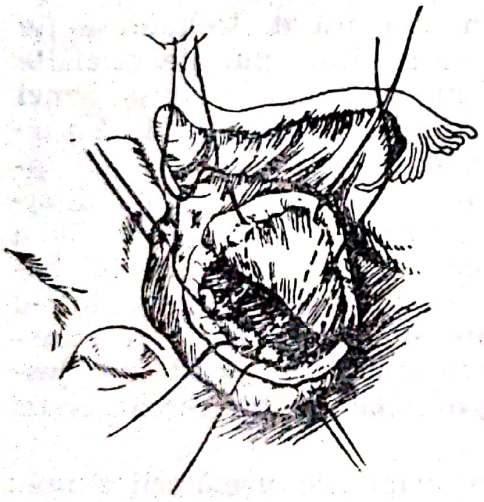


Fig. 79. Rezecția cuneiformă a ovarului.



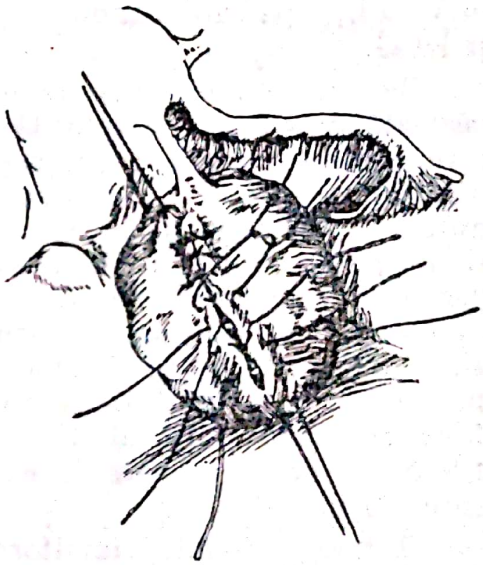


Fig. 80 și *81.* Rezecția cuneiformă a ovarului.

Goldzieher, care a adunat observațiile a 1079 femei cu SOP tratate prin rezecții cuneiforme, comunică o incidență postoperatorie a ovulațiilor de 80% și a sarcinilor de 63%. Este greu de explicat mecanismul prin care rezecția cuneiformă restabilește uneori numai temporar ciclurile menstruale, ovulațiile și sarcinile. Este posibil ca reducerea numerică a foliculilor chistici să scadă producția anormală de androgeni, fapt dovedit prin determinări plasmatice făcute postoperator. Reducerea tecilor foliculare ar putea, prin scăderea inhibinei, să elibereze secreția normală de FSH, cu reinstalarea subsecventă a activității ciclice hipotalamo-hipofizare și corectarea efectelor de feedback negativ și pozitiv al estrogenilor.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

ALVIN F., GOLDFARB M. D. — Polycystic ovarian disease : clinical considerations ; The Journal al Reproductive Medicine, vol. 18, nr. 3, 1977.

BARBIERI R. L., RYAN K. J. — Hyperandrogenism, insulin resistence and acanthosis nigricans syndrome : A common endocrinopathy with distinct pathophisiologic features ; Am. J. Obstet. Gynecol. 147 : 90, 1983.

BERGER J. M. — Conceptual advances in the polycystic ovary syndrome. Progress in Gynecology vol. VI, pg. 237—246, 1975.

BOUALOUCHE A., BRERAULT J. L., FIET J., JULIEN R., VERMEULEN C. — Evidence for an adrenal and/or ovarian dysfunction as a possible etiology of idiopathic hirsutism ; Am. J. Obstet. Gynecol. 147 : 57, 1983.

FILICORI M., MICHELACCI L., FERRARI P., CAMPANIELLO E., PARESCHI A., FLAMIGNI C. — Triplet pregnancy after lowdose pulsatile gonadotropin-releasing in polycystic ovarian disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 155 : 768, 1986.

GARCEA N., CAMPO V., PANETTA V., VENNERI M., SICCARDI S., DARGENIO R., DE TOMASI F. — Induction of ovulation with purified urinary follicle — stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome ; Am. J. Obstet. Gynecol. 151 : 635, 1985.

GOLDZIEHER J. W., AXELROD L. R. — Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. Fertil & Steril. 14 : 631, 1963.

GREENBLATT R. B., MAHESH V. B. — The androgenic polycystic ovary ; Am. J. Obstet. Gynecol. 125 : 712, 1976.

HATCH R., ROSENFELD R. T., KIM M. H., TREDWAY D. — Hirsutism : Implications, etiology and management ; Am. J. Obstet. Gynecol. 140 : 815, 1981.

KEMMAN E., TAVAKELI F., SHELDEN J., JONES J. R. — Induction of ovulation with menotropins in women with polycystic ovary syndrome ; Am. J. Obstet. Gynecol. 141 : 58, 1981.

KISTNER W. R. — Gynecology. Principles and practice III Ed., pg. 503—509, 1979.

LOBO R., GRANGER L. R., PAUL W. L., GOEBELSMANN U., MISHELL D. — Psychological stress and increase in urinary norephinephrine metabolites, platelet serotonin and adrenal androgens in women with polycystic ovarian syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 145 : 496, 1983.

LOBO R., SHOUPE D., SHENG PING HANG, CAMPEAU J. — The control of bioactive luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovarian, syndrome ; Am. J. Obstet. Gynecol. 148 : 423, 1984.

LOBO R., UWE GOEBELSMANN — Effects of androgen excese on inappropiate gonadotropin secretion as found in the polycystic ovarian, syndrome : Am. J. Obstet. Gynecol. 142 : 394, 1982.

MELTZ L., ROMMLER A., SCHWARTZ U., BIDLINGMAIER F., HAMMERSTEIN J. — Peripheral steroid-gonadotropin interaction and diagnostic significance of double-stimulation tests with luteinizing hormone-releasing hormone in polycystic ovarian disease ; Am. J. Obstet. Gynecol. 134 : 813, 1979.

MORTIMER R. H., LEV-GUR M., FREEMAN R., FLEISCHER N. — Pituitary response to bolus and continous intravenos infusion of LH-RF in normal women and women with polycystic ovarian syndrome ; Am. J. Obstet. Gynecol. 130 : 630, 1978.

MOTOHASHI T., WU C. H., ABDEL-RAHMAN H. A., MARYMOR N. — Estrogen/androgen balance in health and disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 135 : 89, 1979.

NAGAMANI M., DING VAN TUNG, KELVER E. M. — Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. Am. J. Obstet. Gynecol. 154 : 384, 1986.

PARKER R., PEN HING MING, REJAN R., GOODNER D. M., REME G. — Clinical and cytogenetic studies of patients with polycystic ovary ; Am. J. Obstet. Gynecol. 137 : 656, 1980.

PASQUALI R., FABBRI R., VENTUROLI S., PARADISI R. — Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood levels and insuline resistence in obese patients with polycystic ovaries. Am. J. Obstet. Gynecol. 154 : 139, 1986.

PROCA E. — Tratat de patologie clinică. Ed. Med., București, 1983, 419—421.

Scanned with OKEN Scanner

11. POLIOVULAȚIA CONTROLATĂ. FERTILIZAREA ÎN VITRO. TRANSFERUL DE EMBRIONI

În anul 1979, Steptoe și Edwards comunicau un fapt senzațional și anume nașterea în 1978 a primului copil sănătos rezultat dintr-o fertilizare *in vitro*. Această performanță deosebită a stimulat cercetări asidue și perfecționării tehnice, care au urmărit producerea de poliovulații pentru a crește șansele de succes, alegerea momentului potrivit recoltării ovulelor mature, a fertilizării acestora *in vitro* și a transferului lor intrauterin. În 1986 Andrews inventaria peste 1 500 de copii născuți prin tehnica de fertilizare *in vitro* și transferului de embrioni. Rata de succese apreciată prin numărul de copii vii rezultați dintr-o fertilizare *in vitro* a crescut de la 3% după primele încercări ale lui Edwards și Steptoe la 19% cît comunică statisticile actuale ale celor peste 30 de stații pilot din lume. Totuși încă nu a fost codificată metodologia optimă de inducere a poliovulațiilor sincronizate, de recoltare, fertilizare *in vitro* și de transfer de embrioni, care să crească proporția succeselor, să reducă la minim riscurile pentru paciente și cheltuielile aferente acestor tehnici. Indicațiile medicale ale fertilizării *in vitro* cuprind în primul rînd sterilitatea feminină de cauză mecanică tubară ; situația cea mai obișnuită este cea apărută după extirparea ambelor trompe, cel mai adesea după sarcini ectopice. Alte indicații cuprind : sterilități mecanice după tentative repetate eșuate de dezobstrucții tubare, sterilitate obstructivă tubară incompatibilă cu o rezolvare chirurgicală, sechelele inflamațiilor pelviene cu aderențe întinse și obstrucție tubară mecanică. Se mai indică în endometrioza pelviană, sterilitatea idiopatică de lungă durată, oligospermie și sterilități de cauză imunologică cu anticorpi antispermatici și mucus cervical ostil.

11.1. POLIOVULAȚIA CONTROLATĂ

În ciclurile naturale, deși sînt recrutați mai mulți foliculi preantrali de FSH în creștere în faza postmenstruală, doar unul sau mai rar doi ajung la maturație în urma realizării unui mediu endocrin optim de dezvoltare și mecanismul de selecție nu este bine cunoscut. Probabil

că „inhibina" (Channing, 1978) sau proteina reglatoare a foliculogenezei joacă un rol capital în selectarea foliculului pentru maturizare în care s-au dezvoltat armonic receptorii de FSH și de LH, iar în lichidul folicular există un raport E_2/A favorabil maturizării ovocitului. Recoltarea unui singur ovul matur apt pentru a fi fecundat *in vitro* scade șansele de succes, deoarece uneori momentul recoltării nu este bine ales; statistic recoltarea întîmpină adesea dificultăți tehnice (ovar sau folicul inabordabil la laparoscopii repetate din cauza aderențelor); maturizarea *in vitro* a unui ovocit recoltat prematur este adesea lipsită de succes, ca și fertilizarea *in vitro* și implantarea în uter. De aceea au fost dezvoltate tehnici care urmăresc cît mai precoce — imediat după menstră sau chiar din primele 2—3 zile ale ciclului — stimularea hormonală a creșterii cît mai multor foliculi, care să se dezvolte sincron și să ajungă la maturitate concomitent, iar ovulele recoltate să fie mature și apte pentru fecundație *in vitro*. În acest scop se folosesc clomifenul, HPG și HMG singure sau asociate (clomid+HMG) pentru creșterea sincronă a foliculilor și maturizarea ovocitelor. După aceste tehnici de stimulare a foliculogenezei s-a observat o scurtare a duratei de activitate a corpului galben și o insuficiență în secreția de progesteron, explicate pe de o parte prin îndepărtarea unor celule dispersate din cumulus ooforum și teaca granuloasă în timpul aspirării ovulelor și pe de altă parte printr-o secreție crescută de prolactină, consecutivă stimulării hipofizare de către estrogenii secretați în exces de foliculi. Hiperprolactinemia are efecte luteolitice. De aceea, schemele de poliovulație indusă cuprind și administrarea de HCG după maximum estrogenic preovulator pentru formarea corpilor galbeni, menținerea acestora în activitate și secreția normală de progesteron. În anovulația prin insuficiență hipotalamo-hipofizară (grup I OMS) se urmărește prin stimularea ovarelor cu HMG — HCG maturizarea unuia sau a cît mai puțini foliculi, pentru a se evita poliovulațiile și sarcinile multiple, care cresc proporția de avorturi și nașteri multiple cu feți neviabili. În poliovulația controlată (fertilizarea *in vitro*), invers, se urmărește la femei obișnuit cu sterilități mecanice, care au ovulații spontane, obținerea unor poliovulații pentru a se putea recolta cît mai multe ovule mature apte de a fi fecundate *in vitro*, în speranța că cel puțin un embrion se va dezvolta după introducerea a 3—6 ovule fertilizate transferate în uter. Cele mai multe scheme de poliovulații controlate folosesc gonadotropinele menopauzice umane (HMG), care conțin 75 sau 100 UI de FSH și LH. Astfel, De Cherney administrează din ziua a 3-a a ciclului cîte 3 fiole de Pergonal (225 UI de FSH și LH) timp de 6 zile și apoi încă 1—3 zile după răspunsul individual. Se întrerupe tratamentul de HMG cînd E_2 plasmatici ajung peste 1 500 pg/ml și foliculul cel mai mare are peste 15 mm diametru la examene ecografice, care se repetă zilnic, începînd din ziua a 8-a. După 24 de ore de la ultima injecție de HMG se administrează 10 000 UI de HCG (Pregnyl). După alte 36—38 de ore, în care interval se consideră că ovocitii s-au maturizat, se recoltează ovulele prin laparoscopie (fig. 82).

Și Yuen B. (1985) administrează cîte 3 fiole de Pergonal pe zi, începînd cu ziua a 4-a a ciclului și întrerupe tratamentul cînd E_2 plas-

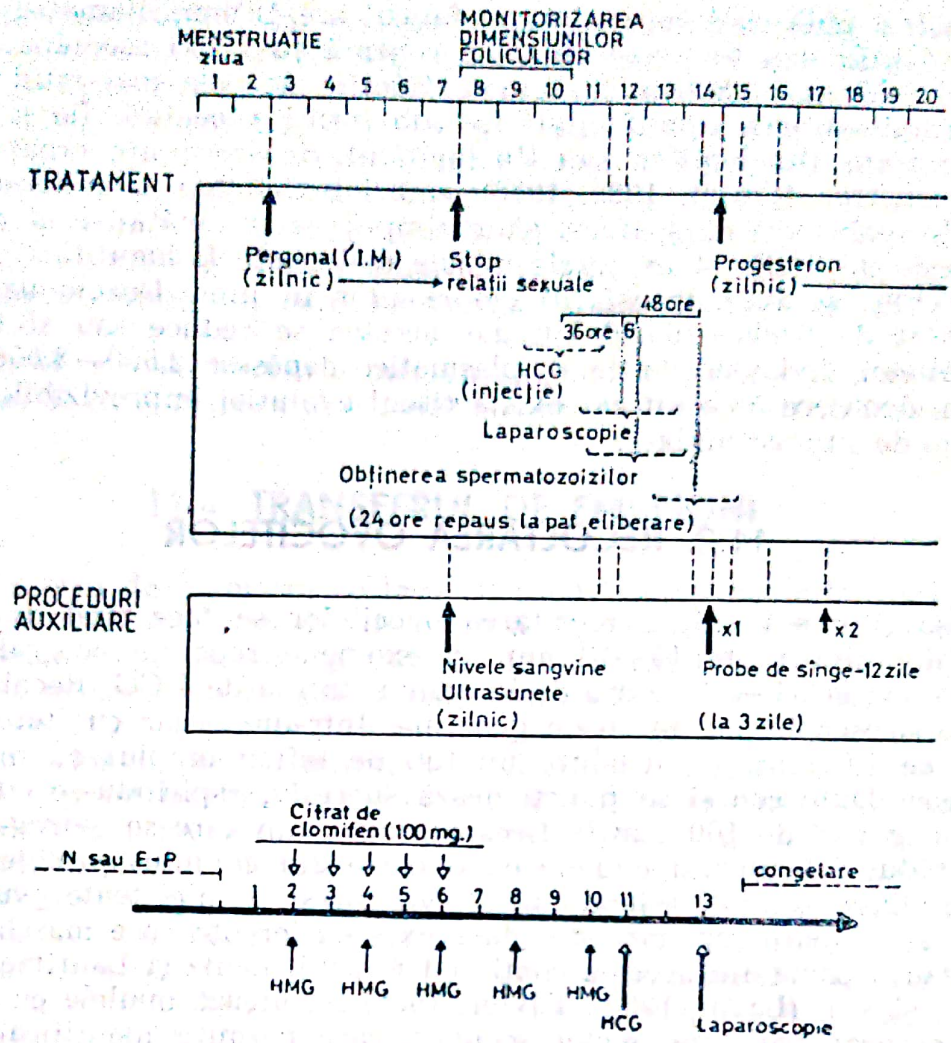


Fig. 82 și 83.

matic ajunge peste 1 000 pg/ml plasmă și foliculul cel mai mare are peste 15 mm diametru. După 24 de ore administrează numai 5 000 UI HCG și recoltează ovulele sub laparoscop după 32—36 de ore.

Pentru a realiza o sincronizare a dezvoltării unei cohorte omogene de foliculi preantrali, Friedman și col. (1986) pun ovarele în repaus un ciclu, administrînd timp de 21 de zile un preparat de CO sau noretindronă. Ziua în care s-a terminat acest tratament este ziua 0. Din ziua a 2-a administrează : (1) clomifen 100 mg/zi între zilele 2 și 6 ; pergonal cîte 2 fiole pe zi din 2 în 2 zile între zilele 2 și 10. În ziua a 11-a HCG, 5 000 UI și după 34—37 de ore recoltează ovulele sub laparoscop (fig. 83).

Tot în scopul sincronizării creșterii foliculilor și maturizării lor Andrews și col. (1986) suplimentează doza de FSH, asociind la Pergonal un preparat numai de FSH sau administrează numai FSH pur extras din urina de femeie castrată pînă la maturarea foliculilor și abia apoi HCG. Gronow administrează fie numai clomid cîte 100—150 mg/zi timp de 7—11 zile începînd cu ziua a 3-a a ciclului, sau la acest tratament, într-o altă schemă, asociază HMG timp de 3—7 zile cîte 2—4 fiole de

Pergonal/zi pînă cînd cel mai mare folicul are 18 mm diametru la examen ecografic sau folosește numai o schemă cu HMG asemănătoare cu cea a lui Yuen B. Schemele actuale folosite de cele mai multe grupe evită administrarea clomifenului fie sub formă racemică, fie preparate *cis* sau *trans* (Enclomifen sau Zuclomifen), deoarece numeroase studii au demonstrat (Smidt, 1985, 1986) embriotoxicitatea clomifenului cel puțin la embrionii de șoarece. Cum timpul de înjumătățire al clomifenului este de 5 zile și în dozele uzuale mai poate fi identificat malformativ chiar și după transferul embrionilor în uter. Dozele uzuale de HCG sînt de 5 000—10 000 UI, dar acestea se reduce sau sînt suprimate atunci cînd valorile de E_2 plasmatice depășesc 2 500—3 000 pg/ml plasmă, deoarece în acest caz există riscul evoluției imprevizibile a unui sindrom de suprastimulare.

11.2. RECOLTAREA OVOCITELOR

Așa cum s-a arătat, recoltarea ovocitelor se face cînd diametrele foliculilor sînt peste 15—18 mm la examene repetate ecografice, cel mai adesea la 34—38 de ore de la administrarea de HCG. Recoltarea se face laparoscopic, cu anestezie generală. Într-un trocar cu lumenul interior de 1,6 mm se introduce un tub de teflon umplut cu mediu de transport Dulbecoo și se punctionează succesiv, aspirîndu-se cu o presiune negativă de 100 mmHg fiecare folicul, din care se extrage o dată cu lichidul folicular și ovulele cu o parte din cumulus proliger și corona radiata. Nu toți foliculii pot fi vizualizați și nici toate ovulele aspirate sub laparoscop, mai ales dacă există aderențe care maschează un ovar sau o parte din acestea conținînd foliculi. Lentz și Lauritzen (1982) și apoi și alții (Levin, 1985 ; Taylor, 1986) recoltează ovulele cu ajutorul unui ecograf *real-time sector scanner,* care permite identificarea foliculilor, după umplerea vezicii cu ser și un colorant, în anestezie locală, prin punctie suprapubiană, transvezical. Recuperarea se face tot prin aspirație. Rata de recuperare este similară, de 75—82% (Levin A.). După ce recoltează sub laparoscop ovulele din foliculii vizibili, J. Taylor mai aspiră sub ecograf pe cei ce sînt mascați de aderențe periovariene.

11.3. FERTILIZAREA *IN VITRO*

Ovulele recoltate sînt introduse în mediul HAM F 10 cu 15% albumine din serul femeii sau, dacă sînt prezenți în serul acesteia anticorpi imobilizanți, cu plasmă din cordonul ombilical (M. Kamada 1985). Fertilizarea se face cu spermatozoizi capacitați într-un mediu special recoltați de la soț, de la un donator sau cu spermă congelată. Rata de fertilizare *in vitro* a fost de 66,3% obținută de Lopata, 60% Leung, 68% Laufer.

Deoarece prin anestezie și introducerea de CO_2 în peritoneu cu ocazia laparoscopiei pentru recoltarea ovocitelor are loc o reacție de stres

Scanned with OKEN Scanner

cu eliberare de cortizol, dar mai ales de prolactină care poate să provoace o luteoliză precoce și pentru alte rațiuni (transfer în uter la purtătoare de ocazie), Friedman și col. (1986) comunică transferul embrionilor congelați în intervale variabile de 1—6 luni la 17 paciente la care au apărut 6 sarcini, din care 2 „biochimice", una ectopică și 3 intrauterine cu o rată de succese de 38% față de cea medie de 19%. Transferul de embrioni congelați (care se face în faza de morulă cu 2—4 blastomere) ar reduce și incidența sarcinilor gemelare univiteline. Din 25 de embrioni congelați 20 au supraviețuit, din care 15 normali după decongelare (Friedman, 1986).

Gibb W. și col. descriu o metodă de selectare a spermatozoizilor cu cromozom Y, care ar permite și alegerea sexului într-o fertilizare *in vitro*.

11.4. TRANSFERUL DE EMBRIONI

Transferul de embrioni se face cu tuburi lungi de teflon cu lumen de 1,6 mm umplute cu mediu de cultură, în care se aspiră embrionii cu 2—4 blastomere, care sînt plasați în fundul cavității uterine. Femeia trebuie să respecte un repaus la pat timp de 24 de ore. Verificarea implantării cu succes se poate face precoce, cu ajutorul unor reacții cu anticorpi monoclonali pentru lanțul β-HCG. Cînd sarcina este confirmată biochimic dar nu și clinic sau ecografic și oul se resoarbe sau este eliminat cu fluxul menstrual, se folosește termenul de avort biochimic pentru aceste sarcini pierdute precoce. Avorturile survenite ulterior cu identificarea clinică, prin ecografie sau/și examen histopatologic, poartă numele de avorturi clinice. Pe grupe mari, la 198 de femei expuse poliovulațiilor controlate, fertilizării *in vitro* și transferului de embrioni Edmonds a obținut 118 sarcini chimic detectabile (59,6%), dar numai 25,6% clinic detectabile, cu 22,5% sarcini purtate pînă la termen. În programul Norfolk, rata de succese a fost de 18% și în grupul lui Andrews 22,2%. Rata totală de avorturi este de 34% (Friedman, Andrews, Gronow). La mai mult de jumătate din paciente apar în primul trimestru sîngerări, care sînt explicate prin eliminarea unuia sau mai multor saci ovulari din implantări multiple, fapt dovedit prin examene ecografice succesive. Proporția de sarcini gemelare sau multiple crește cu numărul embrionilor transferați, fiind în medie de 12%. S-a constatat pe toate grupele o creștere a incidenței sarcinilor ectopice (11%), iar unii au recomandat salpingectomii preventive sau cauterizări ale trompelor la joncțiunea istmic-interstițială pentru reducerea incidenței acestora. Dar aceste intervenții nu reduc riscul de sarcini interstițiale. Incidența malformațiilor nu a fost superioară celei de la nașteri luate în general (1,6—2%). S-a constatat o frecvență crescută a hipertensiunii asociată acestor sarcini, poate prin sarcini multiple și vîrsta mai înaintată a acestor femei. Incidența operațiilor cezariene a fost de peste 50%.

Din studiul poliovulațiilor induse, fertilizării *in vitro*, dezvoltării ovulelor fecundate și eficacității implantărilor în uter De Cherney și col. (1985) scoate următoarele învățăminte : (1) tehnicile actuale nu au reușit să realizeze sincronizarea creșterii foliculilor și a maturizării ovocitilor din cauza hormonilor gonadotropi endogeni ; (2) valorile de E_2

plasmatice nu reprezintă suma eforturilor secretorii ale foliculilor individuali, dar creșterea de E_2 în continuare după administrarea de HCG crește rata de succese ale fertilizării *in vitro*; (3) mărimea foliculilor nu este în relație directă cu maturitatea ovocitelor, iar creșterea numerică a acestora scade calitatea lor; (4) mucificarea cumulusului proliger și a coronei radiata, prezența globulului polar, precum și dispersia veziculei germinative sînt semne morfologice ale maturizării ovocitului; (5) incubația de 5—8 ore a ovocitilor imaturi induce frecvent maturizarea lor, iar denudarea ovocitului nu are importanță în rata de fertilizare și clivajul după fertilizare. S-a încercat identificarea unor markeri biochimici din lichidul folicular și s-a constatat valori crescute de E_2, FSH, LH și P la foliculi cu ovul matur. Tarlatzis a găsit la ovocite mature în lichidul folicular o concentrație mai mică de AMPc și culturile de celule din cumulus și corona radiata produc cantități mai mari de E_2 și de P la ovule fertilizabile. Distanțarea peste 48—72 de ore de la administrarea HMG la administrarea HCG crește incidența foliculilor atretici, iar administrarea precoce (ziua 1 sau 2 a ciclului) de HMG încetinește creșterea foliculară fără să obțină și o sincronizare. Luteinizarea precoce a foliculilor scade rata de fertilizare. Preparate de FSH pur (Metrodin) împiedică luteinizarea precoce.

11.5. EFECTELE PSIHOLOGICE ALE FERTILIZĂRII *IN VITRO*

Unii consideră și în prezent că fertilizarea *in vitro* este un experiment medical care contravine eticii profesionale și constituie o amenințare pentru stabilitatea familiei. Poliovulația indusă poate să provoace apariția unui sindrom de suprastimulare cu urmări grave — este drept — rareori. Inseminarea *in vivo* și *in vitro* poate genera boli grave la acceptoare și au fost comunicate recent 3 cazuri de SIDA în Australia. Fertilizarea *in vitro* de la o donatoare de ovule cu spermatozoizi de la altă persoană, plasarea embrionilor în uterul mamelor de ocazie (surrogate mother) și adoptarea nou-născutului de altă persoană după ce a fost hrănit la sîn de o doică creează o serie de probleme juridice și morale. Congelarea embrionilor este supusă unor critici aspre și unele legislații interzic studiul dezvoltării embrionilor umani mai departe de faza de gastrulă.

Cu toate aceste observații și unele consecințe juridice, morale și medicale, fertilizarea *in vitro* și transferul de embrioni și-ar avea justificarea în unele cazuri de sterilități în care alte metode de tratament nu sînt cunoscute sau sînt ineficace.

BIBLIOGRAFIE

ANDREWS C. M., MUASHER J. S., LEVY L. D., JONES W. H., GARCIA E. J., ROSENWAKS Z., JONES S. G., ACOSTA A. A. — An analysis of the obstetrics outcome of 125 consecutive pregnancies conceived in vitro and resulting in 100 deliveries. Am. J. Obstet. Gynecol. 154 : 848, 1986.

BUSTILLO M., BUSTER E. J., FREEMAN G. A., GORNBEIN A. J., WHEELER N., MARSCHALL R. J. — Nonsurgical ovum transfer as a treatment for intractable infertility : What effectiveness can we realistically expect. Am. J .Obstet. Gynecol. 149 : 371, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

CARTER E. J., JACOBSON A. — Reimplantation of the human embryo with subsecvent ovarian pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 155 : 282, 1986.

CHOUG J. C., COULAN B. C. — Effects of cryopreservation on the viability and fertilizability of unfertilized hamster oocytes. Am. J. Obstet. Gynecol. 155 : 1 240, 1986.

DeCHERNEY H. A., TARLATZIS C. B., LAUFER N. — Follicular development : lessons learned from human in vitro fertilization. Am. J. Obstet. Gynecol. 153 : 911, 1985.

EDWARDS G. R., FOWLER E. R. — Progress in Gynecology, vol. VI. Grune & Stratton, 1975 : 3—31.

FRYDMAN R., BELAISCH-ALLART J., FRIES N., HAZOUT A., GLISSANT A., TESTART A. — An obstetric assessement of the first 100 births from the in vitro fertilization program at Clamart, France. Am. J. Obstet. Gynecol. 154 : 550, 1986.

FRYDMAN R., RAINHORN D. J., FORMAN R., BELAISCH-ALLART J., FERNANDEZ H., LASSALLE B., TESTART J. — Programmed oocyte retrieval during rutine laparoscopy and embryo cryopreservation for later transfer. Am. J. Obstet. Gynecol. 155 : 112, 1986.

GIBB W., RIOPEL L., KOSSMAN C. J., LAVOIE C. J., TEASDALE F., GAUTHIER R. — High long-standing fertilizing capacity of human sperm implanted for male preselection. Am. J. Obstet. Gynecol. 151 : 777, 1985.

GRONOW J. M. — Ovarian hyperstimulation for successful in vitro fertilization and embryo transfer. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 131, 1985.

HAMMOND C. M., JORDAN S., SLOAN S. C. — Factors affecting pregnancy rates in a donor insemination program using frozen semen. Am. J. Obstet. Gynecol. 155 : 480, 1986.

HEARN T. M., YUZPE A. A., BROWN E. S., CASPER F. R. — Psychological characteristics of in vitro fertilization participants. Am. J. Obstet. Gynecol. 156 : 296, 1986.

HILL C.E. — Your morality of mine ? An inquiry into the ethics of human reproduction. Am. J. Obstet. Gynecol. 154 : 1 173, 1986.

JARELL J., GWATKIN R., LUMSDEN B., LAMONT G. K., BOULTER G., DAYA S., COLLINS J. — An in vitro fertilization and embryo-transfer pilot study : treatment-dependent and treatment-independent pregnancies. Am. J. Obstet. Gynecol. 154 : 231, 1986.

KAMADA M., DAITOH T., HASEBE H., IRAHARA M., YAMANO S., MORI T. — Blocking of human fertilization in vitro by sera with sperm-immobilizing antibodies. Am. J. Obstet. Gynecol. 153 : 328, 1985.

LAURITSEN J. G., THERKELSEN A. J. — Results of in vitro fertilization and culture of human ova. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 63 : 67, 1984.

LEVIN A., MARGOLIOTH J. E., RABINOWITZ R., SCHENKER G. J. — Comparative study of ultrasonically guided percutaneous aspiration with local anesthesia and laparoscopic aspiration of follicles in an in vitro fertilization program. Am. J. Obstet. Gynecol. 151 : 621, 1985.

LENZ S., LAURITZEN J. G. — Ultrasonically guided percutaneous aspiration of human follicles under local anesthesia : a new method of collecting oocytes for in vitro fertilization. Fertil. Steril. 38 : 673, 1982.

SCHMIDT E. G., KIM H., MANSOUR R., TORELLO L., FRIEDMAN I. C. — The effects of enclomiphene and zuclopiphene citrate on mouse embryos fertilized in vitro and in vivo. Am. J. Obstet. Gynecol. 154 : 727, 1986.

SCHMIDT E. G., SITES C., MANSOUR R., FRIEDMAN I. C., KIM H. M. — Embryo toxicity of clomiphene citrate on mouse embryos fertilized in vitro and in vivo. Am. J. Obstet. Gynecol. 153 : 679, 1985.

SUELDO C., MARRS P. R., BERGER T., KLETZKI A. O., O'BRIEN J. T. — Correlation of semen transferrin concentration and sperm fertilizing capacity. Am. J .Obstet. Gynecol. 150 : 528, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

12. MENOPAUZA

Climacteriul este o perioadă de declin a funcției genitale care marchează tranziția dintre etapa reproductivă a femeii și cea de senescență.

Menopauza este un eveniment central al acestei perioade și constă în oprirea definitivă a menstruațiilor. În raport cu momentul menopauzei climacteriul a fost împărțit în trei perioade :

• *Premenopauza,* etapă caracterizată prin reducerea progresivă pînă la dispariție a fertilității ; durata acestei perioade este variabil încadrată în timp de diferite școli. Unii autori anglosaxoni definesc premenopauza toată perioada de activitate genitală a femeii, dar cei mai mulți o încadrează într-un interval de 5—10 ani care preced oprirea menstruațiilor. În general începe la 38—40 de ani și adesea, în afara reducerii fertilității, nu are manifestări clinice.

• *Menopauza* corespunde opririi definitive a menstrelor și poate fi definită *a posteriori* după 6 luni sau un an de la ultima sîngerare.

• *Postmenopauza,* perioadă îndelungată care se extinde de la ultima menstruație și pînă la încetarea completă și definitivă a funcției sexuale. Unii au împărțit această perioadă într-o postmenopauză precoce, care ar corespunde primilor 1—3 ani după oprirea menstrelor și o postmenopauză tardivă, care se continuă cu senium. Postmenopauza tardivă se întinde pînă la 58—60 de ani.

Potrivit definițiilor OMS, *perimenopauza* este perioada care precede imediat instalarea menopauzei și se extinde apoi 1—2 ani după aceasta, fiind echivalentă cu climacteriul ; dovezile actuale arată că această încadrare este prea comprimată în timp, durata climacteriului fiind mult mai mare.

Menopauza se instalează obișnuit între 44 și 53 de ani, în medie, în condițiile țării noastre la 49 de ani. Ameliorarea condițiilor economico-sociale și creșterea duratei medii de viață a prelungit perioada fertilă a femeii. La începutul sec. XX menopauza apărea în medie cu 4 ani mai devreme. Se consideră că menopauza este *precoce* dacă apare înainte de 40 de ani și este tardivă dacă se instalează după 53 de ani. Menopauza este *naturală* cînd se instalează spontan și este *artificială* cînd survine prin castrare chirurgicală sau prin iradiere. Mai mulți factori printre care cei mai importanți sînt cei genetici, rasiali, geografici, socio-economici și

Scanned with OKEN Scanner

culturali, psihoafectivi și medicali influențează larg momentul instalării menopauzei. Menopauza și perioada de senilitate constituie o caracteristică a speciei umane, animalele care își pierd funcția de reproducere încetînd din viață.

Deși climacteriul este cunoscut de mult timp, a devenit o problemă socială, psihologică și medicală abia în secolul XX, o dată cu creșterea duratei medii de viață. Din acest punct de vedere menopauza poate fi considerată ca o perioadă nouă în viața femeii (de fapt și la bărbați se descrie un climacteriu, dar este încadrat în parametri mai puțin precișii), care trebuie să preocupe pe demografi, organizatori ai procesului muncii, psihologi, economiști și mai ales pe medici.

Secolul nostru este caracterizat printr-o explozie demografică, care conform unor date de perspectivă va continua și după anul 2 000 ; concomitent, datorită condițiilor economic-sociale, culturale și asistenței medicale mereu perfecționate, speranța de viață a crescut progresiv, o dată cu creșterea populației globului.

În perioada antică populația lumii cunoscute nu depășea 300 milioane de oameni și durata medie de viață a femeilor era sub 25 de ani ; la sfîrșitul Evului Mediu populația s-a dublat și durata de viață a femeii era de circa 35 de ani. Abia prin anul 1850 populația globului a atins cifra de 1 miliard, dar durata medie de viață era încă sub 40 de ani. Explozia demografică a secolului XX a determinat o creștere rapidă a populației globului și concomitent „o îmbătrînire" a acesteia. Durata medie de viață a crescut progresiv ; în 1985 în țările dezvoltate s-a apropiat de 80 de ani pentru femei (la bărbați este cu 4—10 ani mai scăzută), iar în țările în curs de dezvoltare 58 de ani ; sînt variații mari în funcție de dezvoltarea economic-socială, asistența sanitară, factori geografici și rasiali (Angola 44 ani, Suedia 80 ani). În 1960 populația feminină de peste 45 de ani era de 0,33 miliarde, în 1986 aproape o jumătate de miliard și se apreciază că în jurul anilor 2025 va fi de 1 miliard. În anul 1986 a 5-a parte din populația feminină a globului era în vîrstă de peste 45 de ani și datorită speranței de viață crescută fiecare femeie trăiește azi 25—30 de ani din viața sa după menopauză.

În această perioadă apar tulburări, unele considerate specifice climaxului, iar altele ca ateroscleroza și bolile cardiovasculare, osteoporoza, afecțiunile musculo-articulare, fenomenele involutive genito-mamare și generale și tulburările psihice sînt greu de diferențiat de procesul general de îmbătrînire. Aceste tulburări necesită preocupări sociale și asistență medicală ; ONU a elaborat un plan internațional de acțiune într-o conferință la Viena în 1982, în care stabilește că „bolile nu trebuie să fie neapărat componente esențiale ale bătrîneții și pe măsură ce bărbații și femeile ating vîrste din ce în ce mai avansate, invaliditățile majore trebuie comprimate într-o perioadă cît mai scurtă de timp imediat înainte de moarte". Realizarea acestor deziderate cere investiții din ce în ce mai mari pentru salarii, pensii, asistență socială, supraveghere și îngrijire medicală.

Mecanismul de producere al menopauzei are la bază epuizarea numerică și funcțională a foliculilor ovarieni. Foliculii ovarieni și succesorii acestora, corpii galbeni, sînt cele mai importante surse de steroizi

sexuali în perioada de activitate genitală a femeii. Așa cum s-a mai arătat, numărul de foliculi este programat genetic și după naștere nu mai are loc înmulțirea lor. Numărul maxim este atins la 20 de săptămîni de viață fetală (5 milioane), scad apoi prin atrezie, încît la naștere sînt 1—2 milioane, la pubertate sînt cam 300 000, din care doar 400—450 ovulează. Selecționarea foliculilor pentru creștere se face în perioada adultă în raport cu sensibilitatea lor la acțiunea hormonului „de recrutare" FSH. Pe măsură ce aceștia sînt „consumați" în perioada fertilă pentru creștere, dezvoltare și secreție de estrogeni și cîte unul și pentru ovulație și transformare în corp galben, are loc o epuizare progresivă a aparatului folicular, încît doar 500—1 000 foliculi mai populează ovarele imediat înainte de menopauză (fig. 84).

Către sfîrșitul perioadei fertile, cînd încă mai există circa 10 000 de foliculi ovarieni, este probabil ca aceștia să fie mai puțin sensibili la acțiunea FSH, să secrete cantități mai mici de estrogeni și să dezvolte mai puțini receptori pentru FSH și LH sau poate are loc și o scădere a producției ovariene de inhibină (L. Nilsson, 1985). Din cauza scăderii activității secretorii estrogenice se reduce feedback-ul negativ al estrogenilor asupra hipotalamusului și hipofizei și consecutiv crește secreția de FSH. Reducerea secreției foliculare de E_2 atinge din cînd în cînd niveluri sub cele eficiente preovulatorii care să inducă o descărcare de LH și ovulația. Mai mulți cercetători au observat încă din jurul vîrstei de 35 de ani o reducere a numărului ciclurilor ovulatorii și această reducere crește ca frecvență pe măsură ce femeia se apropie de menopauză. S-a descris și o tulburare centrală a mecanismului de feedback pozitiv estrogenic asupra centrului ciclic, dar aceasta pare să fie tot consecința scăderii nivelurilor

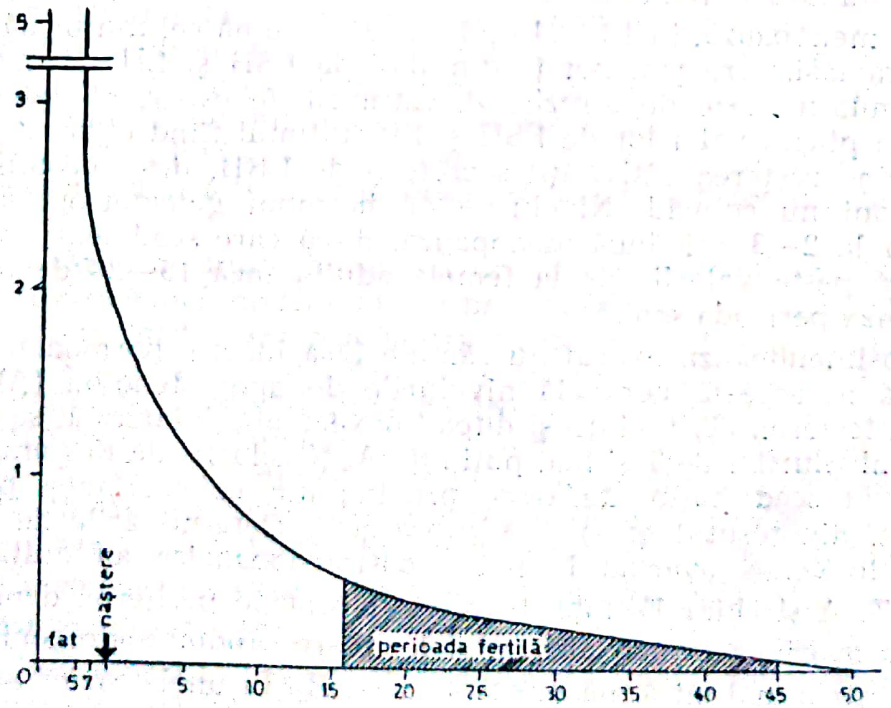


Fig. 84. Curbă exponențială reprezentînd scăderea numerică a foliculilor ovarieni.

de E_2. Cu toate că unele cicluri sînt ovulatorii, capacitatea secretorie de E_2 și de P a corpilor galbeni scade cu vîrsta, precum și durata de viață a acestora ; într-adevăr, inducția unor ovulații la femei mai în vîrstă necesită cantități mult mai mari de HMG și HCG decît la cele tinere. Producția luteală de E_2 și P insuficientă, exercită un efect de feedback negativ insuficient asupra hipofizei (direct și/sau via hipotalamus) și valorile de FSH cresc și se mențin ridicate, ca și cele de LH. Dezvoltarea neregulată de foliculi și atrezia lor exercită efecte de stimulare neregulată asupra endometrului cu modificarea frecvenței sîngerărilor menstruale ; biopsiile de endometru relevă adesea hiperplazie endometrială, datorită stimulării estrogenice nebalansată de progesteron, modificare secretorie insuficientă sau întîrziată sau fără proliferativă neregulată. Aceste tulburări de ciclu menstrual precedă instalarea menopauzei și sînt variate în raport cu tulburările cantitative și de durată a secreției steroizilor ovarieni. Epuizarea progresivă a foliculilor atinge la un moment dat un prag, sub care stimularea proliferării endometriale se oprește și menstrele dispar. Se instalează menopauza. Intervine probabil și o scădere a reactivității biologice a receptorilor endometriali pentru E_2 și a celor de P, a căror sinteză este estrogen-dependentă. În stimulările prelungite de E_2 însă, chiar cu valori scăzute față de cele din perioada fertilă, fără balansare progesteronică pot să apară hiperplazii endometriale și ocazional chiar un cancer endometrial.

Determinările de E_2 plasmatic în perioada premenopauzică arată valori scăzute — mai ales în ciclurile anovulatorii — fără vîrful mediociclic, valori în general de 50—100 pg/ml plasmă ; valorile de FSH cresc de 10—20 de ori (40—50 mUI/ml) și cele de LH de trei ori, fără să atingă însă nivelurile secreției mediociclice. Raportul dintre LH și FSH este de 0,4—0,7, față de 1 la femei tinere.

După menopauză, în 12—24 de luni se consumă cei din urmă foliculi ovarieni rămași, care mai pot fi stimulați de FSH și LH să se dezvolte pînă în anumite faze de atrezie. Privațiunea de estrogeni determină o creștere în plus a valorilor de FSH și LH, ultimul fiind eliberat pulsatil, posibil prin creșterea activității secretorii de LRH, deși pulsațiile celor doi hormoni nu coincid. Nivelurile de hormoni gonadotropi ating un maximum la 2—3 ani după menopauză, după care scad lent, menținîndu-se încă peste valorile de la femeia adultă încă 15—20 de ani, cînd se instalează perioada senilă.

În postmenopauză ovarul nu rămîne însă inactiv hormonal. Dacă se determină în această perioadă nivelurile de androstendion (A) și mai ales la testosteron (T) înainte și după anexectomie bilaterală, se constată scăderea nivelurilor de T și mai puțin de A. Nivelurile de E_1 rămîn nemodificate sau scad puțin, deoarece provine din conversiunea periferică (în special din țesutul gras) a A suprarenal. Determinările de hormoni din sîngele venos ovarian la femei postmenopauzice au arătat valori mari de T, A și chiar E_2 față de cele din sîngele periferic, demonstrînd că stroma ovariană și mai ales celulele hilare produc androgeni, în special T și într-o mai mică măsură A și chiar E_2. În unele cazuri se pot observa hiperplazii stromale și mai ales ale celulelor hilare, cu o producere crescută de androgeni și conversiunea periferică a A în E_1 și T în E_2

explică mai ales la obeze dezvoltarea postmenopauzică a unor adenocarcinoame endometriale. Culturile de țesut stromal și hilar au demonstrat și *in vitro* capacitatea ovarului postmenopauzic să producă androgeni și estrogeni, dar se pare că producția *in vivo* este mult mai scăzută. Secreția de androgeni de către ovarul din postmenopauză este stimulată de LH. Unele manifestări de hiperandrogenie, care apar destul de frecvent la femei în postmenopauză sînt explicate de această producție crescută ovariană de androgeni. Androgenii sînt produși mai ales însă de suprarenale, care contribuie în totalitate la sinteza de DHEA, în proporție de 80% la producerea de A (20% este de proveniență ovariană) și de 50% de T. Androgenii se mențin la niveluri relativ constante în postmenopauză și încep progresiv să scadă după 10—15 ani, o dată cu instalarea perioadei de senescență. Scăderea de E_2 plasmatic se însoțește și de o scădere a PRL hipofizare.

Studiile lui A. Genazzani și col., 1984, care au urmărit prin metode RIA valorile plasmatice de FSH, LH, CRH, ACTH, β-endorfină și β-lipotropină au arătat în postmenopauză valori crescute față de cele premenopauzice și o creștere promptă și semnificativă în timpul valurilor de căldură. Creșterea CRH induce descărcarea de DHEA, cortizol, A și a LRH de LH pulsatil. Eliberarea de LRH și CRH ar fi consecința activării neuromediatorilor și neuromodulatorilor de la nivel hipotalamic sau suprahipotalamic în timpul valurilor de căldură. Antagoniștii opioizi inhibă aceste valuri, ca și clonidina. Această activare ar putea fi consecința scăderii E_2 din neuroreceptori.

Studiile lui T. Svensson atribuie nucleului *locus coeruleus* (LC) un rol central în reacția organismului la stres ; acest centru conține neuroni ce participă la starea de veghe, care sînt activați de diverși stimuli (auditivi, vizuali, psihosociali etc.), declanșînd reacții adaptative la modificările de mediu extern, activarea lor ducînd la secreția de NA. De asemenea acești neuroni primesc aferențe vegetative de la diverse organe interne (aparat cardiovascular, plămîn, tub digestiv) și reacționează la stimuli umorali. Neuronii din LC sînt conectați cu nucleul amigdalian, cortexul, sistemul limbic și hipotalamusul. Neuronii din LC conțin receptori de endorfină și alte neuropeptide, și mai ales receptori de estrogeni (fig. 85).

Modificările mediului hormonal pot afecta reactivitatea LC fie prin receptori (estrogenici, morfinici), fie prin modificarea sensibilității receptorilor α_2, care modulează reacția organismului la diverși stimuli interni și externi. S-a constatat o tulburare a reacțiilor NA din LC în migrene, stări de anxietate, deprivațiunilor de droguri (alcool, opiacee tutun). Scăderea estrogenilor circulanți poate induce prin tulburarea activității neuronilor coordonatori din LC o reactivitate modificată, care să se manifeste prin apariția valurilor de căldură, anxietății, cefaleii, modificărilor de comportament cu iritabilitate sau depresiune, atît de frecvente în climax. De asemenea ar explica în parte și apariția SPM și a sindromului de vezică și de intestin iritabile. Terapia cu clonidină, un agonist al receptorilor α_2 s-a dovedit eficientă în combaterea unora dintre aceste tulburări, în special a valurilor de căldură, care corespund unei pierderi bruște a tonusului simpatic NA, sau creșterii bruște a epinefrinei.

Scanned with OKEN Scanner

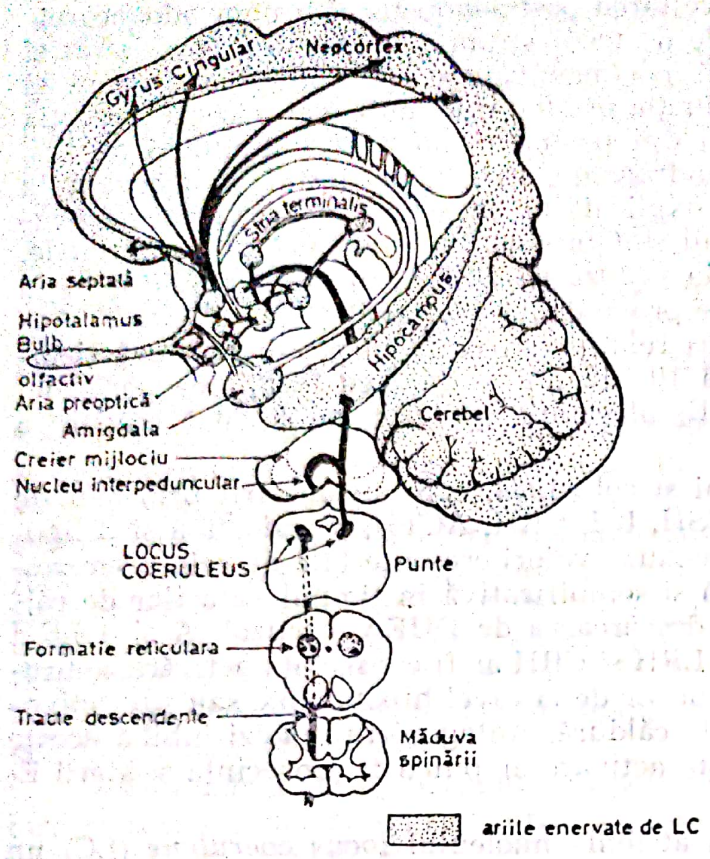


Fig. 85. Ariile SNC și periferice aflate sub controlul neuronilor NA din Locus Coeruleus (T. Svensson, 1985).

Tulburarea mecanismelor nervoase diencefalice consecutive scăderii secreției de estrogeni din climacteriu interesează și alte glande endocrine. Modificările secretorii hipofizare determină în primul rînd creșterea secreției de hormoni gonadotropi, dar crește și secreția de TSH, ACTH, GH și proopiomelanocortina. Hipercorticismul apare adesea la femei în perimenopauză și hiperandrogenia induce hirsutism, piele grasă, rărirea părului scalpului, îngroșarea vocii și creșterea în greutate. Creșterea cortizolului și GH explică în parte exteriorizarea unui diabet preclinic. Creșterea secreției de cortizol este implicată în osteoporoză și unele modificări somatice de tip cushingoid. Creșterea GH explică unele modificări acromegaloide, care se observă la unele femei în postmenopauză. Adesea menopauza se însoțește de un hipertiroidism. Îmbătrînirea stromei ovariene și a corticosuprarenalei duce la reducerea progresivă a hormonilor androgeni și a estrogenilor derivați din aceștia după un număr de 10—15 ani de la menopauză. Dispare complet cornificarea vaginală și apar fenomene atrofice intense ale organelor genitale și sînilor. Modificările sînt variate de la o femeie la alta în funcție de factori genetici, grăsimea corporală, capacitatea de fixare și de inactivare a estrogenilor, stresul CSR și probabil și alți factori.

Tabloul clinic al climacteriului este foarte variat și cuprinde unele modificări specifice care sînt în directă relație cu scăderea estrogenilor și alte tulburări — metabolice și nervoase — în care complexul hormonal climacteric este intricat cu fenomenele de involuție și influențele mediu-

lui social. Unii consideră simptomele specifice perimenopauzei numai sîngerările premenopauzice, tulburările vasomotorii, modificările genito-urinare și din simptomele nervoase, insomnia.

Tulburările metabolice cuprind ateroscleroza și accidentele cardio-vasculare consecutive acesteia, generate de tulburarea metabolismului lipidic și glucidic, osteoporoza și fenomenele distrofice osteo-articulare, precum și variate tulburări nervoase, în care carența estrogenică și tulburările de involuție capătă coloraturi variate sub influența mediului social.

Figura 86 rezumă principalele manifestări clinice ale climacteriului.

• *Anomaliile menstruale*. Neregularitățile menstruale sînt primul semn clinic al climaxului. La început, ciclurile pot fi regulate, dar investigațiile hormonale decelează creșterea de la an la an a frecvenței ciclurilor anovulatorii. La o proporție care nu depășește 20% din femei, ciclurile se distanțează și se reduc pe măsură ce are loc declinul secreției estrogenice. La alte femei intervalele se alungesc și stimularea prelungită estrogenică induce hiperplazii endometriale. O scădere bruscă a estrogenilor generează o hemoragie de privațiune hormonală, care este abundentă și prelungită ; adesea se constată la examenul genital prezența unor chisturi foliculare. Alteori, stimularea prelungită estrogenică provoacă menstre neregulate, abundente și de lungă durată, femeia „își pierde calendarul". Tulburările de flux menstrual prin exces sînt etichetate drept „metropatii hemoragice" sau „menometroragii disfuncționale premenopauzice" dacă nu se detectează cauze organice ale metroragiei. Acestea cuprind : fibrom submucos, polip cervical, endometrioză, carcinom de col sau de endometru și mai rar tulburări ale echilibrului fluido-coagulant, care trebuie imperios excluse înainte de a se decide un tratament conservativ al metropatiei hemoragice. Tratamentul acestor tulburări constă

Sindromul	Simptome
1. Endocrine	- „metropatie hemoragică" - „sindrom menopauzic" (tulburări vasomotorii) - modificări regresive genito-urinare - hiperandrogenie - diabet - hipertiroidie
2. Nervoase	- insomnie - iritabilitate - cefalee - instabilitate afectivă - depresie
3. Metabolice	- osteoporoză - boli degenerative articulare - tulburări ale metabolismului lipidic și glucidic - ateroscleroză - boli cardiovasculare

Fig. 86. Manifestări clinice ale climacteriului.

în evacuarea endometrului hiperplaziat printr-un chiuretaj hemostatic și bioptic și în raport cu rezultatul histopatologic, aplicarea unui tratament hormonal corectiv. Acesta constă în administrarea unui progestativ : MPA în doze de 5—10 mg/zi sau linestrenol 2,5—5 mg/zi secvențial, între zilele 16 și 25 ale unui ciclu, ziua biopsiei fiind considerată prima zi. Dacă hiperplazia endometrială este importantă sau sîngerările apar înainte de ziua a 16-a se pot administra în doze mai mici progestative (MPA 5 mg/zi, linestrenol 2,5 mg/zi, clormadinonă 1—2 mg/zi) între zilele 5 și 25 ale unui ciclu. Durata tratamentului trebuie restrînsă la 3—6 luni, deoarece derivații de tipul 19 norsteroizi determină efecte metabolice nefavorabile și efecte androgene.

Repetarea hemoragiilor — mai ales la femei cu uterе metritice — poate constitui o indicație pentru o histerectomie ; adesea, înapoia acestor „metropatii hemoragice disfuncționale" se ascund adenomioze uterine, fibroză stromală subendometrială, tulburări funcționale ale arteriolelor spiralate și de receptivitate endometrială.

• *Valurile de căldură* sînt cele mai frecvente tulburări ale climaxului. Se întîlnesc la o proporție de 75% din femei ; momentul apariției în raport cu menopauza este variabil, de obicei apar cu 6—12 luni înainte de instalarea acesteia, mai rar mai timpuriu. După o castrare chirurgicală se instalează imediat în zilele următoare și adesea sînt severe. În menopauza naturală ating un maximum de intensitate și frecvență după 1—3 ani, după care se reduc progresiv și dispar după 10—15 ani. Frecvența lor este variabilă (de la 2—3 pe zi pînă la 20—25 crize) și durata este în medie de 2—3 minute. Apar spontan sau pot fi declanșate de diverși factori emoționali. În forma sa completă valul începe cu o senzație de căldură în regiunea claviculei, care apoi se extinde pe torace, regiunea cervicală și pe față și este însoțit de o senzație de înțepături. Se observă congestia feței și toracelui, urmate de transpirații. Adesea valurile de căldură se însoțesc de palpitații, dureri precordiale, senzație de leșin. Pot să apară concomitent și alte manifestări neurovegetative : cefalee, amețeală, senzație de tensiune cefalică, acroparestezii, tulburări digestive și urinare. Mai multe studii au constatat că aceste valuri de căldură sînt precedate de descărcări de vîrf de LH și pot fi reproduse la femeia adultă prin Clomid și administrarea intravenoasă de CRH. Se însoțesc de o creștere a temperaturii cutanate, modificări de tensiune arterială și de ritm cardiac și au fost uneori asemănate cu unele crize din hipertiroidie și din feocromocitom.

• *Transpirațiile nocturne* sînt echivalente valurilor de căldură din timpul zilei. Au o frecvență similară cu a valurilor de căldură, se repetă de 2—3 ori pe noapte în formele comune, dar uneori de 8—10 ori și femeia este nevoită să-și schimbe îmbrăcămintea de noapte de mai multe ori. Datorită repetării lor tulbură odihna femeii și se însoțesc de o insomnie rebelă. Așa cum s-a mai arătat, mecanismul precis al acestor tulburări nu este bine definit, dar există un acord general că instabilitatea vasomotorie este consecința unei tulburări a echilibrului dintre hipotalamus și sistemul nervos vegetativ, probabil în urma unei adaptări necores-

punzătoare a organismului la deficiența estrogenică. Tulburările vasomotorii par să fie mediate de activarea neuronilor din LC și modificărilor în secreția de NA.

• *Modificările regresive ale tractului genitomamar* constituie sechele pe termen lung ale deficitului estrogenic ovarian și se dezvoltă progresiv după ani de la menopauză, evoluția lor fiind variabilă în raport cu factori genetici, dieta, exercițiul fizic, masa țesutului adipos, consumul de alcool, fumatul și altele. Tratamentele estrogenice întîrzie sau reduc o parte din aceste modificări atrofice, menținînd lung timp femeia într-o stare de sănătate fizică și mintală acceptabilă.

Efectele generale ale privațiunii de estrogeni cuprind modificarea habitusului feminin, reducerea părului pubian și de pe cap, încreștirea, sbircirea pielii, reducerea în înălțime prin tasare vertebrală.

Modificările aparatului genital sînt cele mai evidente și pot fi stopate sau întîrziate de o terapie estrogenică.

Pielea vulvei își pierde elasticitatea și se subțiază ; grăsimea subcutană dispare și labiile mari și clitorisul devin mai mici. Secrețiile glandelor anexe se reduc și apoi dispar. Introitul vaginal devine căscat din cauza pierderii țesutului elastic. Ca un rezultat al retracției, orificiul extern uretral este tras în jos și înapoi și este adesea deschis și cu ectropionul mucoasei. Aceste modificări, alături de parturițiile antecedente favorizează instalarea unei incontinențe de urină. Atrofia mucoasei trigonale și infecția adesea prezentă fac dificilă diferențierea dintre incontinența de urină și impetuozitatea micționată. La aceasta mai contribuie și alterările mușchilor, ligamentelor și fasciilor planșeului pelvian, fenomene degenerative care duc la slăbirea mijloacelor de susținere a organelor pelviene și favorizează apariția prolapsului.

Vaginul suferă fenomene de involuție anatomice, și funcționale. Diminuă atît lungimea, cît și calibrul acestuia. Modificările cele mai importante survin în treimea superioară, unde fornicele devine mai puțin pronunțat, se aplatizează și își pierde supleța prin dispariția țesutului adipos perivaginal. Colul devine atrofic și uneori este greu de explorat, prin prezența unei stricturi vaginale precervicale. Mucoasa vaginală capătă o culoare alb-gălbuie, pliurile rugate dispar și sîngerează ușor la examenul cu valve. Mucoasa fragilizată se infectează ușor, realizînd tabloul colpitei senile. Secrețiile vaginale se reduc, pH crește și dispare bacilul Döderlein. Pe secțiuni mucoasa apare atrofică, cu reducerea straturilor componente la numai 3—4 și a conținutului de glicogen. Frotiul citovaginal hormonal în menopauza avansată este de tip atrofic. Simptomele acuzate de bolnave cuprind senzația de uscăciune a mucoasei, arsuri, prurit și o dispareunie progresivă. Frecvent este prezentă o infecție și atunci apare o leucoree adesea striată cu sînge, care pune probleme de diagnostic diferențial cu un cancer endometrial. Fenomenele locale involutive pot fi stopate în mod spectaculos cu o terapie estrogenică generală sau mai bine locală, sub formă de globule, unguente sau tablete vaginale. După întreruperea tratamentului însă fenomenele locale de carență estrogenică reapar.

Uterul se micșorează din cauza pierderii de lichid interstițial și celular și devine dur prin transformarea miometrului în țesut fibros. Poziția

acestuia este obișnuit în axul vaginului sau în retroversie mobilă. Endometrul arată modificări atrofice, care progresează pe măsură ce se reduce stimularea estrogenică și uneori apar insule de metaplazie pavimentoasă. Ocazional se pot observa hiperplazii în primii ani după menopauză, mai ales la persoane obeze, prin stimularea estrogenică extraovariană și uneori, cancer endometrial. Endometrul poate fi reactivat aproape în orice moment printr-o terapie cu estrogeni exogeni.

Ovarele se micșorează progresiv, devin dure și scleroase. Cu ocazia unei histerectomii făcută în primul an după menopauză se mai pot întîlni foliculi activi și excepțional corpi galbeni recenți. Uneori ovarele suferă o hiperplazie tecală și aceste modificări se însoțesc de hiperandrogenie.

După o falsă hipertrofie care apare în perioada perimenopauzică și care corespunde unei acumulări de grăsime, sînii suferă în menopauza tardivă modificări atrofice ; lobulii se reduc și unii dispar, tubii galactofori colabează și în continuare elementele glandulare sînt înglobate în țesutul areolar ; grăsimea subcutanată dispare și sînii sînt mici, flașți și pendulari.

• *Tulburările nervoase din menopauză.* Încetarea funcției menstruale asociată cu tulburările vasomotorii are un răsunet adînc asupra psihismului bolnavelor. Factori psihologici și psihosociali pot amplifica aceste tulburări. Unele condiții sociale — femei necăsătorite, divorțate sau fără copii — pot accentua aceste tulburări. Sindromul menopauzal neurovegetativ determină la femei, mai ales cu sistem nervos neechilibrat, o stare de neliniște și senzație că a început bătrînețea. Repetarea valurilor de căldură asociată cu manifestări de coloratură variată îngrijorează aceste femei, care solicită consultații multiple la diverși specialiști. Sîngerările neregulate creează teama de cancer și amplifică starea de neliniște. Insomnia provocată de repetatele transpirații nocturne sau prezentă și în lipsa acestora duce la o stare de oboseală permanentă, de neliniște și iritabilitate. Modificarea imaginii corporale prin îngrășare, hirsutism, transpirații, piele umedă și grasă, apariția plicilor cutanate pe față și gît, modificările atrofice ale sînilor constituie substratul unor tulburări psihosomatice frecvent întîlnite în această perioadă. La acestea se adaugă scăderea libidoului și dispareunia, mai ales în postmenopauza tardivă. Unele stări conflictuale sînt determinate de anumite evenimente din familie : divorț, decese, eșecuri profesionale, abandon conjugal, statutul de femeie casnică despărțită de colectivul în care și-a desfășurat activitatea profesională. Unele femei, din cauza oboselii, iritabilității, instabilității psihoafective provoacă conflicte în colectivele de muncă ; randamentul lor productiv este scăzut. Alterările stării de sănătate mintală se întîlnesc la 10—15% din femei în această perioadă și cuprind : depresiuni, anxietate, stări neurastenice, tulburări fobice, tulburări obsesive de constrîngere, psihoze și alcoolism (Hallstrom, 1985).

• *Ateroscleroza.* Dacă consecințele deficitului de estrogeni din climacteriu s-ar restrînge numai la manifestările vasomotorii inițiale a căror durată este autolimitată și la modificările vaginale care apar relativ tîrziu și sînt corectabile, argumentul că menopauza este un proces „natural" poate fi pus în acord cu principiul că tratamentul climacteriului trebuie să fie numai simptomatic și restrîns la paciente cu tulburări

clinice severe. De asemenea, să fie instituit pe perioade scurte cu intenția de a ușura trecerea spre vîrsta înaintată. Dar în climacteriu apar tulburări metabolice ce pot determina o morbiditate crescută și severă, invalidități și decese. Cele mai frecvente sînt bolile cardiovasculare (BCV) consecutive aterosclerozei și acestea cuprind infarctul miocardic (IM), boala coronariană și accidentele vasculare cerebrale.

Studiile statistice care au urmărit comparativ incidența IM la bărbați și la femei pe grupe de vîrstă au demonstrat că în perioada adultă acesta este mult mai redus la femei decît la bărbați, după 5 ani de la menopauză fiind egal la ambele sexe. La femei cu menopauză artificială prin castrare chirurgicală, IM a fost mai frecvent și această frecvență a fost redusă dacă s-a administrat o medicație estrogenică substitutivă. Cînd s-a încercat însă (Stamler, Coronary Drug Project, 1977) administrarea la un grup de bărbați cu ateroscleroză și IM în antecedente un tratament estrogenic cu doze de 5 mg/zi, incidența recidivelor de IM a fost dublă și cu 2,5 mg/zi BTE a crescut mult, fiind cauza principală de deces. Concluzia a fost că estrogenii nu sînt indicați la bolnavi cu ateroscleroză complicată cu IM, accidente vasculare cerebrale și cu risc de BTE. Determinările de lipoproteine plasmatice și de colesterol total pe grupe de vîrstă și sex au demonstrat că la femei în grupa de vîrstă 15—45 de ani valorile de colesterol total și LDL-C erau mai mici decît la bărdați, și în special HDL_2-C care exercită efecte protective asupra formării sub intima arteriolară de ateroame, erau mai mari, furnizînd astfel o explicație a diferențelor dintre sexe privind incidența IM și a hemoragiilor cerebrale prin ateroscleroză. Estrogenii alchilați (EE_2) însă cresc VLDL-C și trigliceridele plasmatice, care exercită de asemenea efecte aterosclerotice. Graficul de pe figura 87 redă comparativ valorile de C, VLDL-C, LDL-C și HDL-C pe sexe și grupe de vîrstă (N. Crona, 1985).

După menopauză valorile lipoproteinelor plasmatice tind să se egalizeze cu cele de la bărbați la vîrste echivalente, furnizînd astfel o expli-

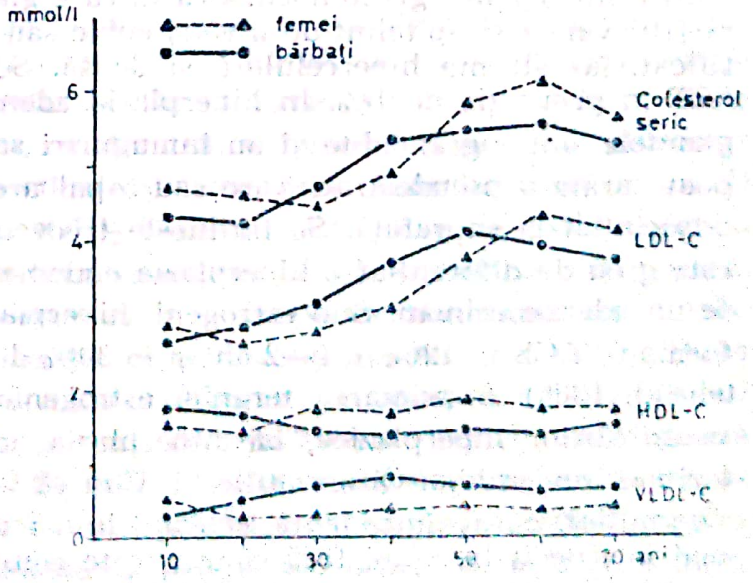


Fig. 87. Variațiile colesterolului seric total și ale VLDL-C, LDL-C și HDL-C în funcție de vîrstă și sex (N. Crona, 1985).

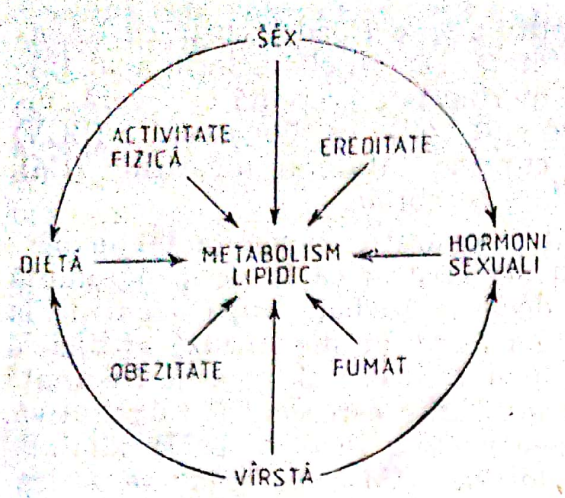


Fig. 88. Unii factori care influențează metabolismul lipidelor (L. A. Mattsson, 1985).

cație a creșterii incidenței IM și la femei. Folosirea pe scară largă timp îndelungat și mai ales după 35—40 de ani a CO a crescut incidența BTE și mai ales a IM și a accidentelor vasculare cerebrale la femei și această incidență a fost amplificată de unii factori de risc (fumatul, hiperlipidemiile, obezitatea, diabetul, sedentarismul, tipul de sistem nervos competitiv etc.) (fig. 88). Folosirea de CO în diferite combinații sau numai a CO cu progesteroni a demonstrat că efectul aterogen este datorat progestinilor din grupul 19 norsteroizilor și este absent sau neglijabil cu derivații din grupul 17-OH-P, iar substratul metabolic constă în creșterea LDL-C și/sau scăderea HDL-C, mai ales a HDL_2-C.

Așa cum s-a mai arătat (vezi efectele metabolice ale estrogenilor), estrogenii cresc substratul plasmatic de renină, rezistența periferică la insulină, unii factori ai coagulării, activatorul tisular al plasminogenului și scad antitrombina III. Prin aceste acțiuni exercită efecte hipertensive, diabetogene și trombogene, unele din aceste efecte adverse fiind sinergice cu cele ale progesteronilor. Cel mai mare risc în terapia prelungită estrogenică îl constituie cel de promotor al cancerului endometrial și posibil și mamar. Stimularea prelungită estrogenică asupra endometrului induce hiperplazie glandulochistică în care glandele endometriale au diametrul variat și epiteliul de înveliș cubic sau cilindric, uneori multistratificat, iar stroma hipercelulară și densă. Se poate transforma într-un ACE în proporție de 1%. În hiperplazia adenomatoasă focală sau difuză glandele sînt îngrămădite și au înmuguriri sau plieri înăuntru, epiteliul poate arăta o pseudostratificare sau o paloare eosinofilică și aspect pseudoscințial la suprafață. Se întîlnește frecvent atipie nucleară și uneori este greu de diferențiat o hiperplazie endometrială adenomatoasă atipică de un adenocarcinom. Sub estrogeni, hiperplazia adenomatoasă se transformă în ACE în 12% în 1—2 ani și în 30% din cazuri în 10 ani (M. Whitehead, 1986). Suprimarea terapiei estrogenice nu duce la retrocedarea modificărilor hiperplazice, iar hiperplazia adenomatoasă atipică este o leziune ireversibilă. Observațiile lui Chu că CE după estrogeni este înalt diferențiat, cu evoluție lentă, sensibil la o terapie progestativă și cu RR mai mic decît la femei fără cancer, este controversată, deoarece au fost

observate și cancere nediferențiate după o terapie inductivă cu estrogeni, cu grade de malignitate mare, invazie precoce și care sînt rezistente la progestative. Adaosul de progestini, reduce sau în doze potrivite anulează riscul de AC și terapia actuală preventivă a aterosclerozei, osteoporozei, tulburărilor vasomotorii perimenopauzice, fenomenelor involutive genitale presupune adaosul de progestative la estrogeni. Reducerea dozelor de estrogeni la valori minime, sub cele care exercită efecte proliferative asupra endometrului nu suprimă valurile de căldură și pierderea de masă osoasă.

• *Osteoporoza.* Osul este un țesut viu în continuă formare și resorbție. Zonele corticale (compacte) ale oaselor care cuprind 80% din schelet sînt remodelate anual în proporție de 10%, iar osul trabecular (spongios) mai intens, cam 40% anual. Există un echilibru între formarea și resorbția osoasă, între activitatea osteoblastelor și a osteoclastelor. La femeie, masa de os compact ajunge la o greutate maximă la 35 de ani, după care începe să scadă lent, cu 0,12% anual, iar osul spongios atinge maximum de dezvoltare la 30 de ani, după care scade cu 0,19% pe an pînă la menopauză (M. Notelowitz, 1986). După menopauză, ritmul pierderii osoase este accelerat, pierderea anuală fiind de 1%, astfel că între 30 și 80 de ani se pierde cam 30% din toată masa osoasă. Formarea și pierderea de os este dependentă de mai mulți factori, printre care cei mai importanți sînt : rasa, exercițiul fizic, nutriția, echilibrul hormonal, unele afecțiuni și consumul de toxice (cafea, fumat, alcool), unele medicamente. Exercițiul fizic hipertrofiază oasele și tînăra femeie trebuie să-și facă o „zestre" osoasă care să o protejeze după menopauză. Repaosul la pat accelerează pierderea osoasă la valori de 4% pe lună și exercițiul în ortostatism doar 4 ore pe zi previne această pierdere. La sportive de performanță cum sînt alergătoarele amenoreice, cu masă adipoasă scăzută și concentrații scăzute de estrogeni, masa osoasă este mai redusă și acestea fac adesea mici fisuri vertebrale. O dietă cu un conținut normal de calciu de 1 g/zi la femeia adultă și 1,5 g/zi în postmenopauză menține echilibrul osos. Calciul este absorbit din intestin prin difuziune pasivă, prin proteine de transfer și printr-un transport activ. La copii absorbția este mai intensă (75%), iar la adulți mai redusă (40%). Calciul carbonic este cel mai bine absorbit, urmat de calciul lactic și gluconic. Prin acizii fitic, uronic și oxalic, fibrele de celuloză, cerealele și fructele scad absorbția intestinală. De asemenea, dieta bogată în proteine scade absorbția din intestin, ca și cafeaua, fumatul și alcoolul, glucocorticoizii, furosemidul, tetraciclinele și izoniazida. Administrarea de vit. D sub formă activată de 1,25 $(OH)_2$ D-calcitriol în doze de 1 000 Ui/zi la persoane mai în vîrstă care nu se expun la soare previne osteoporoza.

Estrogenii previn osteoporoza prin creșterea absorbției intestinale, activarea osteoblastelor și creșterea reabsorbției renale de calciu. După menopauză, scăderea estrogenilor accelerează procesul de demineralizare osoasă. Osteoporoza nu este prezentă decît la 25% din femei în menopauză și s-a observat că o fac mai frecvent femeile scurte și subțiri cu oase gracile, cele cu istoric familial de osteoporoză, cu menopauză prematură sau indusă chirurgical. Osteoporoza la persoanele peste 65 de ani se înso-

Scanned with OKEN Scanner

Evaluarea masei osoase prin metode directe

– Raze X	– Radiogrametrie – Densitometrie radiografică – Radiogrametrie amplificată – Radiografii laterale vertebrale
– Fotoabsorbțiometrie	– Simplă : un singur punct rectiliniară – Dublă
– Tomografie computerizată – Alte	– Activarea neutronilor

Fig. 89.

ește într-o proporție ridicată de fracturi, care interesează oasele spongioase, în special colul femural, extremitatea distală a radiusului și corpurile vertebrale. Terapia estrogenică la aceste femei — alături de o dietă corespunzătoare și exercițiu fizic — previne apariția fracturilor, scăzînd astfel cheltuielile de spitalizare foarte ridicate necesare tratamentului acestor fracturi.

Identificarea persoanelor cu risc se poate face prin monitorizarea ratei pierderii pre- și postmenopauzice de os cu ajutorul mai multor metode radiologice și izotopice. Figura 89 rezumă cele mai importante din acestea.

Unele metode indirecte permit recunoașterea osteoporozei și monitorizarea unui tratament. Acestea cuprind raportul calciu/creatinină peste 0,16 și hidroxiprolină/creatinină peste 0,017 ; de asemenea concentrațiile de Ca și P plasmatice, fosfataza alcalină, calcitonină, estrogenii și a unui marker osos, Gla-proteina.

Tratamentul urmărește prin exercițiu, dietă corespunzătoare, suplimentare cu calciu și terapie estrogenică, prevenirea și oprirea osteoporozei. Estrogenii asociați scad nevoile de Ca din dietă și accelerează formarea osului nou. La două grupe cu menopauză precoce prin castrare, vîrsta vertebrelor la grupul tratat cu estrogeni timp de 10 ani, a fost mai tînără cu 10—12 ani decît lotul martor netratat. Terapia trebuie să fie continuă, suprimarea ei duce la accelerarea demineralizării. Combinațiile estro-progestative sînt favorabile, progesteronul prin blocarea receptorilor de glucocorticoizi previne resorbția osoasă provocată de cortizol. Cînd răspunsurile sînt nesatisfăcătoare, unii au recomandat asocierea de flor, calcitonin, 1,25 $(OH)_2D$ calcitriol și steroizi anabolici.

Tratamentul hormonal în menopauză. Estrogenii folosiți în terapeutica peri- și postmenopauzică cuprind : (1) *Etinil-estradiolul* în doze zilnice de 15—20μg/zi. Dar EE_2, cu un timp de înjumătățire de 7 ore, exercită efecte adverse asupra hepatocitului, rămîne activ în sînge (deși crește sinteza de SHBG nu este fixat de aceasta) și nu este convertit de 17 β dehidrogeneză în E_1, deci oferă risc crescut de proliferări atipice endometriale. (2) *Estrogenii conjugați* (Premarin, Presomen) care conțin

în proporție de 65% sulfat de estronă și 35% equilină și equilenină, au fost și sînt larg folosiți în SUA în terapia postmenopauzică. Dozele de 0,3 mg sînt ineficiente, cele de 0,625 mg încetinesc, dar nu suprimă tulburările vasomotorii și degenerative osoase, iar cele de 1,25 mg exercită efecte intense proliferative. Administrarea continuă sau intermitentă de Premarin a crescut RR de CE la 3 după 3—5 ani și pînă la 12 peste 8—10 ani (vezi factorii de risc ai CE). (3) *Estradiolul 17* β, hormonul natural al ovarului a fost și este folosit alternativ în doze de 2 mg/zi sub formă microcristalină de valeriat, peroral. Are un timp de înjumătățire de 90 minute și este transformat în ficat în E_1, crescînd anormal raportul E_1/E_2. Stimulează sinteza de SHBG, PZP, CBG și a ceruloplasminei, care pot fi folosiți ca markeri ai tratamentului. Exercită efecte nefavorabile asupra hepatocitului și este contraindicat și în boli biliare. Asupra endometrului are efecte proliferative puternice și administrarea intermitentă provoacă hemoragii de privațiune hormonală. Este folosit sub formă de undecilinat în soluție uleioasă (Estrolent) în doze de 10 și 25 mg la intervale de 3—5 săptămîni. Resorbția este neregulată, fenomenele proliferative imprevizibile. Recent, (J. Holst, 1983) a folosit și calea percutană sub formă de gel (Oestrogel) în doze de 3 mg/zi Aceste artificii terapeutice au urmărit reducerea efectelor proliferative endometriale. (4) *Estriolul* (E_3) singur în administrare peroralâ și în globule vaginale în doze de 1—2 mg pe zi are efecte trofice pe tractusurilor genitale și efecte reduse proliferative endometriale ; nu are însă efecte asupra osteoporozei și scade puțin numărul valurilor de căldură. S-a încercat asocierea de estradiol 2 mg/zi și estriol 1 mg/zi în scopul blocării receptorilor de E_2 prin E_3 și deci a fenomenelor proliferative endometriale. Prin biopsii, M. Whitehead nu a confirmat această aserțiune. Adaosul de progestogeni din grupul 17-OH-P a urmărit suprimarea efectelor proliferative endometriale. Un preparat de progesteron oral (Utrogestan) în doze de 300 mg/zi suprimă efectele proliferative ale estrogenilor și nu modifică lipoproteinele plasmatice. De asemenea, MPA în doze de 5—10 mg/zi, 10—12 zile pe lună (metoda secvențială continuă) reduce sau suprimă sîngerările ciclice și nu exercită efecte adverse cardiovasculare, androgene sau asupra metabolismului lipidic. B. Staland a introdus în 1985 o terapie cu E_2 2 mg, E_3 1 mg și noretisteron acetat (NETA) 1 mg sub formă de tablete în administrarea continuă, obținînd reducerea pînă la dispariție a sîngerărilor ciclice în 3—4 luni, cu atrofia endometrului și efecte favorabile asupra aterosclerozei și osteoporozei. M. Whitehead a folosit Premarin 0,625 mg, continuu și NETA 0,70 mg sau MPA 5 mg/zi timp de 12 zile pe lună, dar cu aceste tratamente au apărut uneori sîngerări care îngrijorează pacienta și o fac să renunțe la tratament. Doze de norgestrel de 0,150 mg/zi nu modifică prea mult lipoproteinele plasmatice și sînt folosite secvențial la o terapie continuă estrogenică.

Terapia cu amestecuri de estrogeni și testosteron (Estrotest, Ambosex) și-a pierdut din popularitate datorită efectelor androgene, anabolice cu îngrășare, metabolice nefavorabile și posibilității conversiunii T în E_2.

Schemele de pe figura 90 rezumă posibilitățile terapiei estrogenice intermitentă sau continuă și asociată cu progestative, secvențială intermitentă sau continuă.

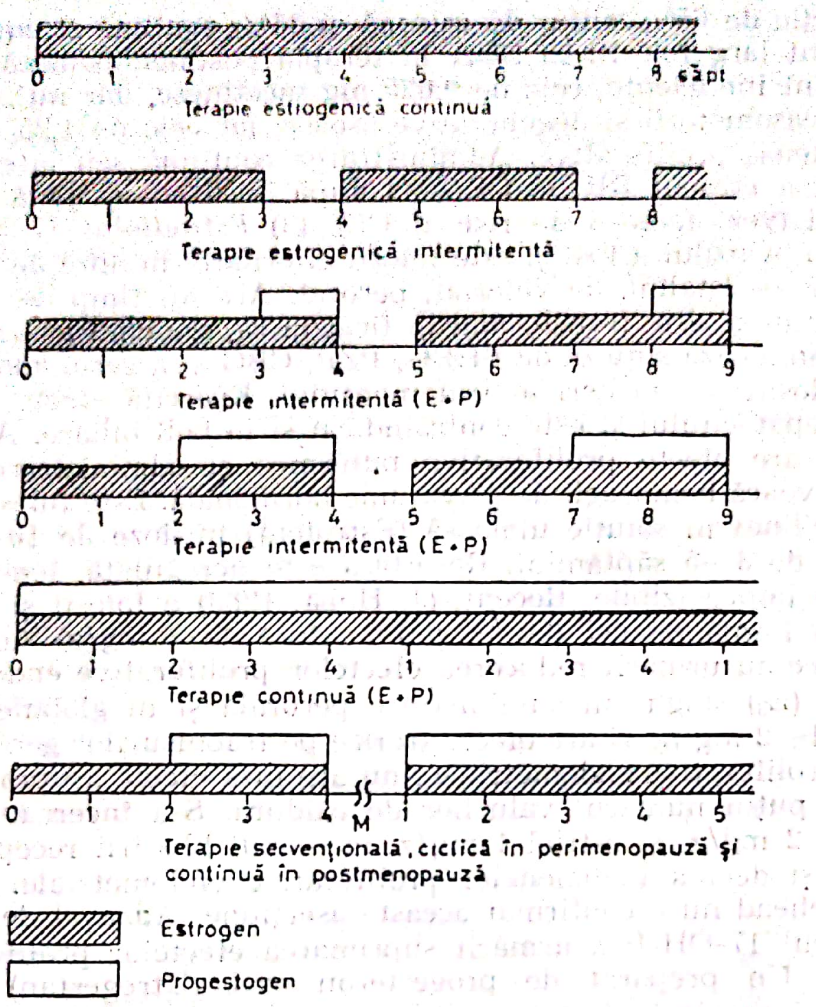


Fig. 90. Scheme de tratament folosite în climacteriu (explicații în text).

Pînă în prezent terapiile cu estrogeni naturali sau conjugați asociat cu progestative de tip MPA, cyproteron sau de doze mici de 19-norsteroizi par să fie cele mai favorabile în combaterea aterosclerozei și osteoporozei, precum și a tulburărilor involutive, cu condiția respectării riguroase a contraindicațiilor din amestec. Efecte favorabile asupra valurilor de căldură le are clonidina în doze de 50 μg de 2—3 ori pe zi. Tulburările psihosomatice necesită consultarea unui specialist.

BIBLIOGRAFIE

ABE T., FURUHASI N., YAMAHA Y., WADA Y., HOSHIAI A., SUZUKI M. — Correlation between climacteric simptoms and serum levels of estradiol, progesterone FSH and LH. Am. J. Obstet Gynecol., 129 : 65, 1977.

AESTEDT B. — Does estrogen replacement therapy predispose to thrombosis? Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 71, 1985.

AESTEDT B. — On the role of estrogens in endometrial carcinogenesis, Acta Obstet. Gynecol., Scand. Suppl. 33, 1986.

ALOIA F. J., COHN H.S., ZANZI I., ABESAMIS C., ELLIS K. — Hydroxiproline peptides and bone mase in postmenopausal and osteoporotic women. J. Clinic. Endocrin & Met. 47/2 314, 1978.
BACKMAN C., SANDSTROM B., SOLHEIM F. — Change in central circulation in premenopausal women during application of an estradiol valerate-norgestrel combination (Cyclabil), Acta Obstet. Gynecol., Scand. Suppl., 47, 1986.
BACKSTROM T., BIXO M., HAMMARBACK S. — Ovarian steroid hormones. Effect on mood, behaviour and brain excitability, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 19, 1985.
BERG G., HAMMAR M. — Epidemiology of the climacterium. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 132 : 9, 1985.
CARDOZA L., GIBB F. M. D., STUDD W. W. J., TURK M. S., THOM H. M., COOPER J. D. — The use of hormone implants for climacteric symptoms. Am. J. Obstet. Gynecol. 148 : 336, 1984.
CARLSTROM K. — Effects of clonidine on polypeptide and steroid hormone levels in man, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 33, 1985.
CHANG J. R., DAVIDSON J. B., CARLSON E. H., JUDD L. H. — Circadian pattern of prolactin secretion in postmenopausal women receving estrogen with of without progestin. Am. J. Obstet. Gynecol. 144 : 402, 1982.
CRISTIANESN C. — Photon absorbtiometry studies in osteoporosis, Acta Obstet. Gynecol., Scand. Suppl. 67, 1985.
CRONA N., SILFVERSTLOPE G., SAMSIOE G. — The influence of hormonal replacement therapy on lipid and lipoprotien metabolism, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 49, 1985.
DAVIDSON J. B., RIGGS L. B., COULAM B. C., TOFT O. B. — Concentration of cytosolic receptors in patients with postmenopausal osteoporosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 136 : 430, 1980.
DICZFALUSY E. — Menopause, developing countries and the 21st century. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 134 : 45, 1986.
ENGLUND E. D., AXELSSON O., NILSSON O. B. — Endometrial effect of vaginal estriol treatment. A scanning electron microscopic study of the luminal surface, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 23, 1986.
FAHRAEUS L. — Metabolic consequences of postmenopausal estrogen and progestogen treatment, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 19, 1985.
FRIEDRICH R. E., MAYER S. J. — Estrogen-progestin pharmacodynamics of the postmenopausal endometrium studied by tymidine labeling. Am. J. Obstet. Gynecol. 145 : 352, 1982.
GAMBRELL D. R. Jr. — Role of hormones in the etiology and prevention of endometrial and breast cancer. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 37, 1986.
GENAZZANI R. A., PETRAGLIA F., FACCHINETTI F., FACCHINI V., VOLPE A., ALESSANDRIBI G. — Increase of propiomelancortin-related peptides during subjective menopausal flushes. Am. J. Obstet. Gynecol. 149 : 775, 1984.
HAGSTAD A., JANSON P. O. — The epidemiology of climacteric symptoms, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 59, 1985.
HAGSTAD A., SAMSIOE G. — Lipid metabolic effects induced by two estradiol/norgestrel combination in women around forty. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 57, 1986.
HALLSTROM T., SAMUELSSON S. — Mental health in the climacteric. The longitudinal study of women in Gothenburg, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 13. 1985.
HAMMAR M., BERG G. — Clonidine in the treatment of menopausal flushing. A rewiew of clinical studies. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 29, 1985.
HELGASON S. — Estrogen replacement therapy after the menopause, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 107, 1982.
HOLST J. — Percutaneous estrogen therapy. Endometrial response and metabolic effects, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 115, 1983.
JACOBSON L. — Clinical experience of clonidine in treatment of menopausal flushing, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 35, 1985.
JANSON O. P., DENNEFORS B., HAMBERGER L. — The ageing ovary Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 106 : 7, 1982.

Scanned with OKEN Scanner

13. FIZIOLOGIA RECEPTORILOR GENITALI

Toate structurile organismului feminin suferă modificări sub influența hormonilor steroizi sexuali, efecte generale metabolice și efecte specifice în relație directă cu concentrația receptorilor hormonali conținuți de celulele diferitelor organe și țesuturi. Unele structuri însă, datorită concentrației crescute de receptori genetic programată, prezintă modificări specifice sub influența hormonilor ovarieni, constituind organe țintă. La femei, acestea cuprind organele genitale, sînii și unele structuri nervoase din hipotalamus și sistemul limbic.

Organele genitale feminine se maturizează sub influența hormonilor sexuali, iar la femeia adultă se constată modificări ciclice, realizînd ciclul uterin (cervical, endometrial și miometrial), vaginal, tubar și mamar, în raport cu ritmul secretor de estrogeni, progesteron și androgeni ovarieni. Explorarea acestor receptori permite o evaluare a funcției normale ovariene și are valoare diagnostică în diferite tulburări ale steroidogenezei ovariene.

13.1. CICLUL ENDOMETRIAL
(Fiziologia receptorilor endometriali. Menstruația)

La femeia adultă, endometrul, mucoasa care căptușește cavitatea uterină suferă modificări ciclice sub influența hormonilor ovarieni, realizînd ciclul endometrial, iar descuamarea sa lunară în lipsa fecundației și a ovoimplantației provoacă o sîngerare ciclică, menstruația. La femeia adultă normală sîngerările ritmice menstruale se succedă la intervale medii de 28 de zile și au o durată de 4—5 zile. Modificările structurale ale endometrului au loc dinamic de la o zi la alta sub influența hormonilor steroizi ovarieni, astfel încît examenul biopsic al endometrului furnizează informații prețioase asupra funcției hormonale a ovarelor. Au fost făcute nenumărate studii privind structura, ultrastructura, activitatea enzimatică, metabolismul, concentrația receptorilor hormonali, catecolaminici, de prostaglandine, VIP etc. din endometru în timpul ciclului menstrual și prezentarea lor amănunțită depășește cadrul acestei lucrări ; în cele ce urmează se va insista mai ales asupra modificărilor structurale ale endometrului, utile medicului practician pentru interpretarea unui examen histo-cito-hormonal.

Scanned with OKEN Scanner

13.1.1. STRUCTURA ENDOMETRULUI

Endometrul este format dintr-un înveliș epitelial, glande și corionul conjunctiv cu vase și nervi.

• *Învelișul epitelial* unistratificat este format din celule cubice sau cilindrice secretorii ciliate și clare, al căror raport se schimbă în diverse faze ale ciclului endometrial. Celulele ciliate apar în faza proliferativă și cresc progresiv numeric, atingînd densitatea maximă în faza preovulatorie și cea secretorie incipientă. Se întîlnesc sub formă diseminată sau în grupuri între celulele secretorii și sub formă de coroană în jurul orificiilor glandelor endometriale. Cilii sînt implantați într-un corpuscul bazal situat în citoplasmă deasupra nucleului, care se contractă și relaxează ritmic, imprimînd acestora mișcări pendulare cu rol posibil în ascensiunea spermatozoizilor și mobilizarea produselor secretorii ale glandelor endometriale. Celulele secretorii ale epiteliului se aseamănă cu cele ale glandelor și vor fi descrise împreună cu acestea. Celulele clare au nucleu mare, rotund, citoplasmă necolorabilă și sînt situate mai aproape de membrana bazală a epiteliului de înveliș al glandelor. Par a fi celule precursoare pentru celulele secretorii și ciliate.

• *Glandele endometriale* sînt invaginații ale epiteliului cu aspecte particulare în funcție de faza ciclului menstrual. Epiteliul glandular este unistratificat și este format din celule secretorii și celule ciliate. Celulele secretorii suferă modificări ultrastructurale dinamice în timpul ciclului endometrial : se înmulțesc în faza proliferativă, se maturizează și elimină produsul de secreție în faza estro-progesteronică.

• *Stroma endometrială* este formată dintr-un strat bazal sau de regenerare și un strat funcțional, care se modifică sub influența hormonilor ovarieni. În a doua jumătate a ciclului stratul funcțional se diferențiază într-un strat compact situat subepitelial și unul spongios mijlociu, în care se găsesc glandele endometriale și vasele. Stroma cuprinde o substanță fundamentală, în care se găsesc celule într-o rețea de reticulină.

• *Arterele endometrului,* derivate din arterele radiale miometriale, cuprind ramuri profunde — arteriolele bazale — care irigă stratul profund al endometrului și arteriolele spiralate, care prezintă modificări ciclice, împreună cu celelalte structuri ale stratului funcțional. Ele se capilarizează într-o rețea subepitelială în stratul compact, o rețea capilară în jurul glandelor endometriale și alta în stromă. Capilarele venoase se reunesc în venule, care au zone mai dilatate cu anastomoze tip șunt arteriovenos cu rol important în circulația sangvină în stratul funcțional și în determinismul menstruației. Dezvoltarea maximă a rețelei vasculare se întîlnește în faza secretorie și figura 91 arată complexitatea structurii vasculare a endometrului secretor avansat.

• *Vasele limfatice* sînt prezente numai în stratul bazal al endometrului, unde au fost identificați și foliculi limfoizi. Graficul de pe fig. 92 rezumă modificările diferitelor componente structurale ale endometrului în timpul ciclului endometrial (Noyer R., Herting A., Rock J., 1950).

Scanned with OKEN Scanner

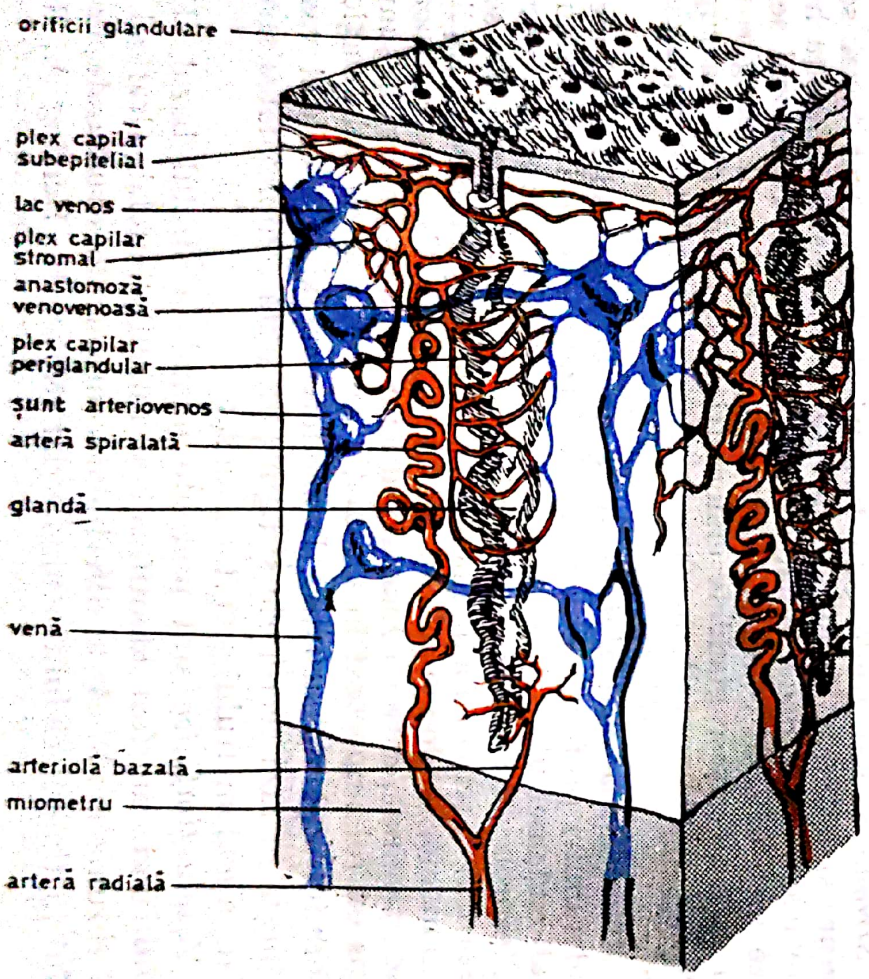


Fig. 91. Vascularizația endometrului — prezentare schematică.

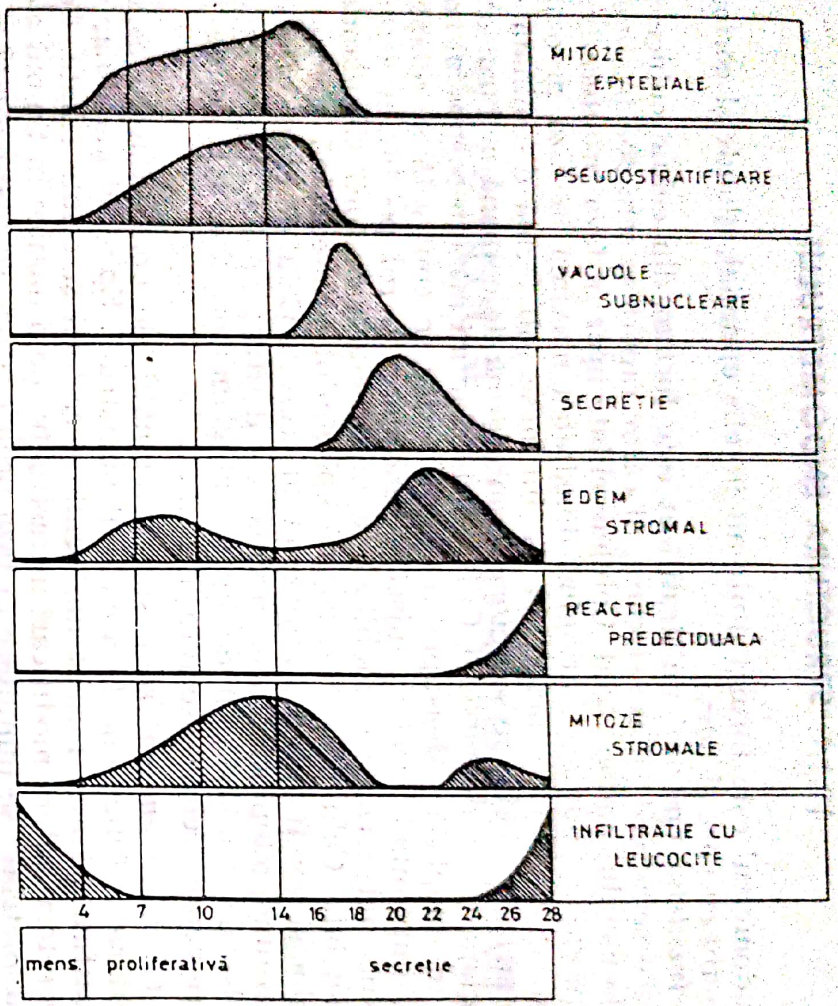


Fig. 92.

Scanned with OKEN Scanner

13.1.2. FAZELE CICLULUI ENDOMETRIAL

Variațiile morfo-funcționale care survin în stratul funcțional al endometrului sub influența hormonilor ovarieni constituie fazele ciclului endometrial (menstrual). Cele 3 faze succesive ale ciclului menstrual sînt :

• *Faza proliferativă* (estrogenică), care începe la sfîrșitul sîngerării menstruale (aproximativ ziua a 5-a ciclului menstrual) și se termină în ziua ovulației, care are loc cam în ziua a 14-a a unui ciclu de 28 de zile. Se caracterizează prin fenomene proliferative determinate de hormonii estrogeni ovarieni, care interesează toate structurile endometriale.

• *Faza secretorie* (estro-progesteronică) începe după ovulație, este determinată de stimularea endometrului prin estrogeni și progesteronul produs de corpul galben și se caracterizează prin fenomene de maturizare celulară și activitate secretorie.

• *Faza menstruală* indusă de scăderea rapidă a nivelurilor de estrogeni și progesteron în lipsa fecundației și ovoimplantației, care constituie prăbușirea unui edificiu destinat instalării unei sarcini.

— Faza proliferativă a fost schematic împărțită în trei perioade succesive :

a) *Faza proliferativă precoce* (postmenstruală, estrogenică incipientă) între zilele 5 și 8 de la debutul menstrei. Cavitatea uterină este tapetată cu un epiteliu cubic regenerat cu mitoze nu prea frecvente și glande rare, rectilinii (fig. 93).

Epiteliul din jurul orificiilor glandulare cuprinde celule ciliate sub formă de coroană. Celulele alăturate au aspect penta-sau hexagonal și au microvili scurți și groși. Glandele sînt scurte și drepte, cu lumen îngust și conectează suprafața de stratul bazal. Stroma este densă, cu celule subepiteliale alungite sau stelate și nuclei ovoizi, intens colorați și citoplasmă săracă, iar membrana celulară are zone mai îngroșate numite „margini de condensare"

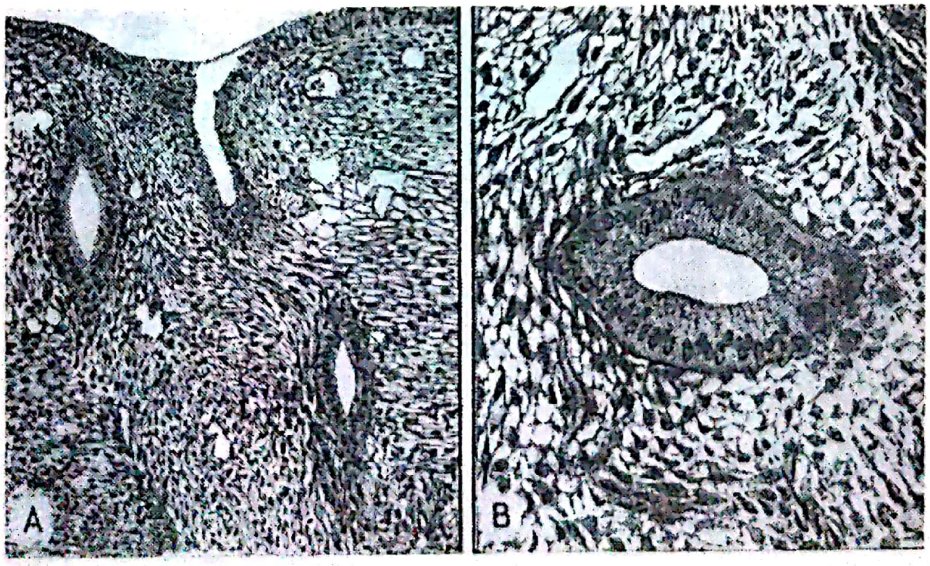


Fig. 93. **Fază proliferativă incipientă (ziua 7).**
A : mărit de 150 de ori. B : mărit de 400 de ori.

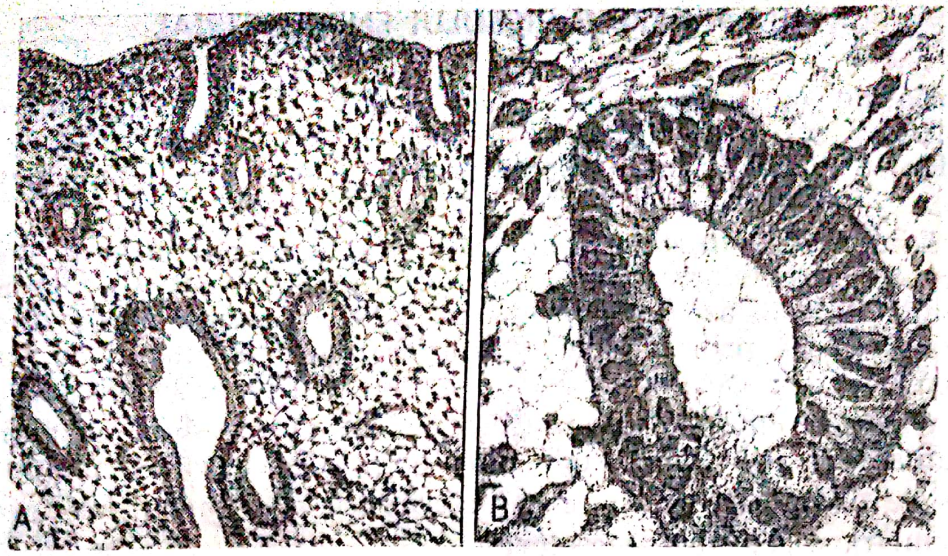


Fig. 94. Fază proliferativă mijlocie (ziua 11).
A : mărit de 150 de ori. B : mărit de 400 de ori.

b) *Faza proliferativă medie* (zilele 8—11 ale ciclului) se caracterizează prin accelerarea fenomenelor proliferative sub influența estrogenilor în creștere (fig. 94). Epiteliul endometrial devine ondulat și este format din celule cilindrice. Se observă mitoze frecvente care induc aspectul de pseudostratificare. Celulele ciliate se înmulțesc și apar izolate sau sub formă de grămezi. Celulele neciliate sînt înalte și înzestrate cu microvili. Glandele cresc numeric și în lungime, iar unele se divid la joncțiunea dintre stratul bazal și spongios. Epiteliul glandular este înalt, pe alocuri pseudostratificat și cu numeroase mitoze. Stroma crește în înălțime, este edematoasă și conține celule alungite sau ovale, cu nuclei mari și mai puțin intens colorați și cu citoplasmă de aspect glandular cu incluzii de colagen.

c) *Faza proliferativă tardivă* sau preovulatorie (zilele 12—14) se caracterizează prin activitatea mitotică maximă a epiteliului de suprafață și glandular, care apar pseudostratificate (fig. 95). Cresc numeric celulele ciliate, mai ales în jurul glandelor și raportul dintre acestea și celulele secretorii cu microvilozități este de 1/30. Glandele încep să devină ondulate, cu lumenul mai larg și sinuos. Epiteliul glandular

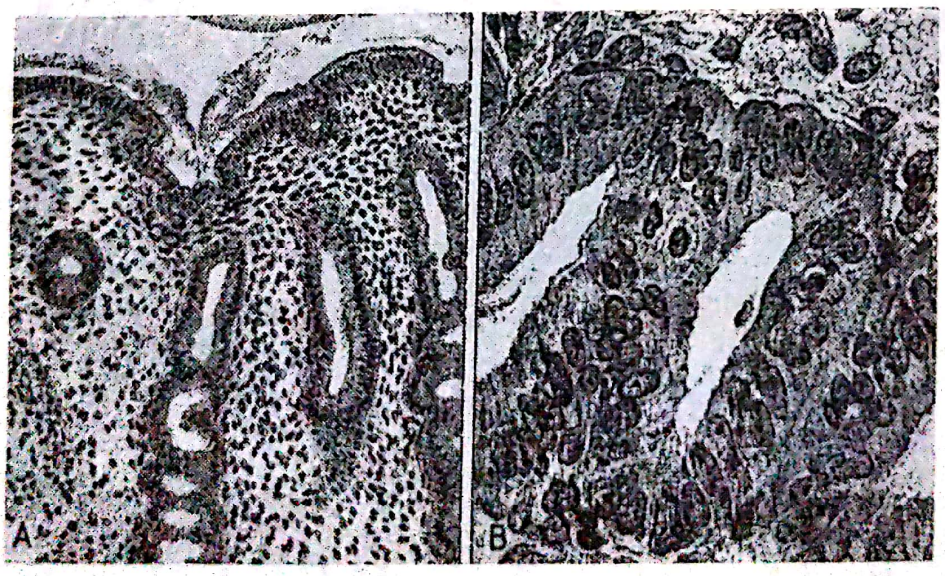


Fig. 95. Fază proliferativă avansată (ziua 14).
A : mărit de 150 de ori. B : mărit de 400 de ori.

este cilindric înalt, cu nuclei ovalari denși, situați bazal și cu aspect net de pseudostratificare. La ME încep să se observe fenomene de maturizare și diferențiere în celulele glandulare ; în citoplasmă se diferențiază un reticul endoplasmic rugos cu granule mici la suprafață. Deasupra nucleului se observă un aparat Golgi bine diferențiat. Se observă numeroase mitocondrii cu creste unele gigante în poziție subnucleară. Subnuclear, începe deja o depozitare de glicogen, care nu se observă la microscopia optică. În citoplasmă se găsesc vezicule mici și mari, unele cu granule lipidice. Stroma crește în grosime și este din nou densă, cu celule reticulare rotunjite. Sub epiteliul de suprafață și în jurul glandelor fibrele de reticulină se organizează într-un strat continuu, formînd o membrană bazală, iar în restul stromei formează o rețea în ochiurile căreia se găsesc glandele și vasele endometriale. Arteriolele spiralate cresc rapid și se ondulează, încît raportul dintre grosimea endometrului care este de 3—4 mm și lungimea vaselor este de 1/15.

— Faza secretorie a fost împărțită în trei subperioade și anume :

a) *Faza secretorie incipientă* (postovulatorie), cuprinsă între zilele 15 și 18 ale ciclului este dependentă de intrarea în funcție a corpului galben și secreția de progesteron. Glandele endometriale continuă să crească și să devină din ce în ce mai sinuoase. Mitozele scad progresiv numeric și dispare aspectul de pseudostratificare. Celulele secretorii glandulare au vacuole bazale încărcate cu glicogen și nucleii sînt împinși în zona centrală a celulelor (fig. 96). La ME suprafața epiteliului are numeroși microvili și proiecții apicale neregulate, care conțin glicogen. În zona bazală a celulelor se constată vacuole mari cu glicogen și în vecinătatea acestora mitocondrii gigante. Nucleul situat central este ovalar, cu numeroase invaginații ale membranelor, iar deasupra acestora se găsește un sistem de membrane paralele numite lamele inelare, care urmează ondulațiilor membranelor nucleare. Granulele de glicogen împing lateral reticulul endoplasmatic. Epiteliul de înveliș este cilindric înalt, cu celule secretorii și ciliate, acestea din urmă mai reduse. Stroma este densă și conține celule cu nuclei cu densitate mai scăzută și cu nucleoli. Numărul mitozelor stromale este în scădere. Citoplasma celulelor stromale este mai abundentă și manifestă fenomene de maturizare și secreție. Se constată prezența reticulului endoplasmatic, de mitocondrii, aparat Golgi și de vacuole și granule secretorii, care conțin glicogen și fibrile colagenice.

b) *Faza secretorie medie* (zilele 19—23) ale ciclului) se caracterizează prin tortuozitatea accentuată a glandelor, care au lumenul foarte sinuos, neregulat și umplut cu material de secreție, care conține glicogen din abundență. Celulele

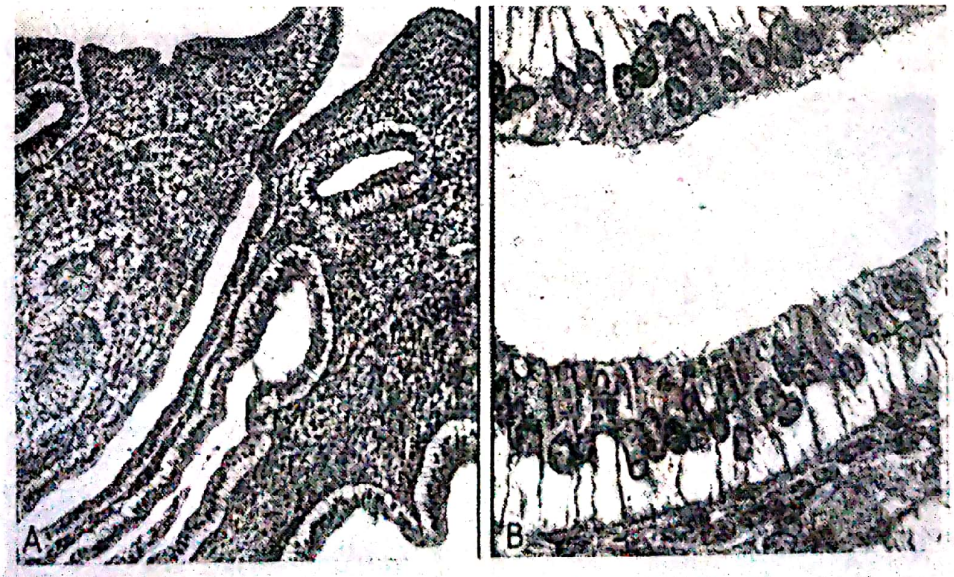


Fig. 96. Fază postovulatorie (ziua 17).
A : mărit de 150 de ori. B : mărit de 400 de ori.

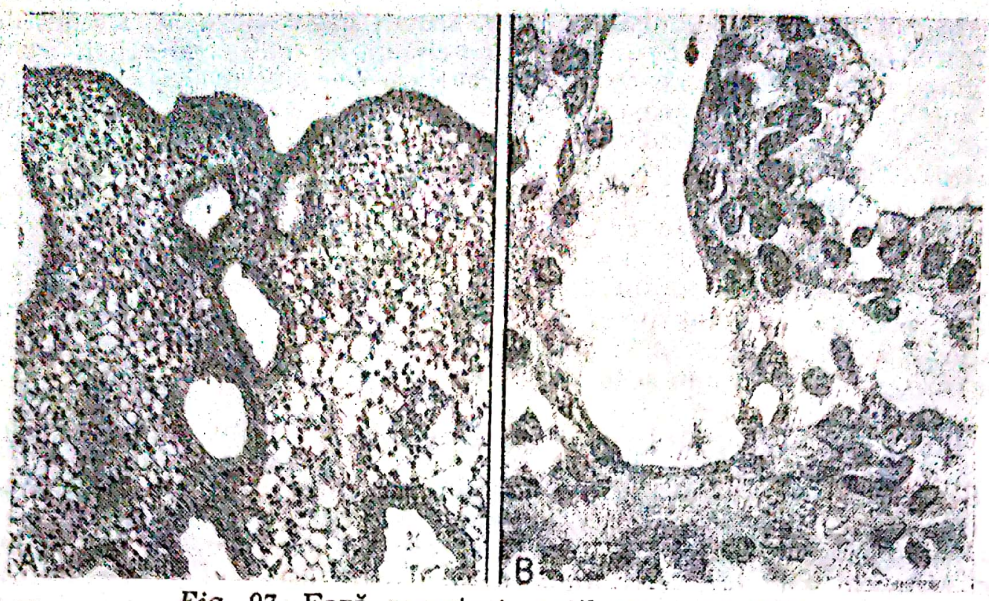


Fig. 97. Fază secretorie mijlocie (ziua 23).
A : mărit de 150 de ori. B : mărit de 400 de ori.

glandulare sînt bine diferențiate (fig. 97) și nucleii au din nou o topografie bazală. Nucleii au invaginații în contact cu o structură canaliculară nucleolară. Mitozele au dispărut complet. Se observă migrarea glicogenului din vacuolele bazale prin canalele intracitoplasmatice în jurul nucleului și apoi spre polul apical al celulelor, care apare zdrențuit la un examen cu ME. Celulele ciliate s-au redus mult atît în epiteliul de înveliș, cît și în glande. Stroma este înaltă de 4—6 mm, cu un edem accentuat. Se diferențiază net în cele 3 straturi : compact subepitelial, spongios mijlociu — cel mai dezvoltat — și bazal. Arteriolele spiralate au o dezvoltare maximă în această perioadă, o dispoziție helicoidală și se capilarizează sub epiteliul de înveliș, în jurul glandelor și în stromă. Au pereți cu mult țesut elastic și sfinctere precapilare. Între arteriole și venule se observă anastomoze și în această zonă venele au dilatații importante sub formă de lacuri venoase. În stromă se depolarizează substanța fundamentală mucopolizaharidică. În jurul arteriolelor și capilarelor, subepitelial, în stratul compact se dezvoltă celule mai mari predeciduale, bogate în glicogen, cu organite celulare bine dezvoltate.

c) *Faza secretorie tardivă* (zilele 24—27 ale ciclului) se caracterizează prin fenomene regresive (fig. 98). Epiteliul de suprafață arată fenomene degenerative ale

Fig. 98. Fază secretorie avansată (ziua 26).
A : mărit de 150 de ori. B : mărit de 400 de ori.

Scanned with OKEN Scanner

cililor şi microvilozităţile se reduc numeric şi ca dimensiuni. Glandele, foarte tortuoase, au pe secţiune aspect de dinţi de fierăstrău datorită prezenţei spinilor conjunctivi şi a tufelor epiteliale secretoare. Celulele sînt plate, cu nuclei rotunzi. Microvilozităţile apicale devin pleiomorfe ; granulele secretoare ale acestora scad, ca şi în citoplasma subiacentă. La ME se observă involuţia reticulului endoplasmatic şi aparatului Golgi, se dispersează aparatul tubular, dispar mitocondriile gigante. Se reduc mult depozitele de glicogen şi cresc cele lipidice. Stroma este mai densă şi suferă densificări de celule predeciduale în zona compactă, iniţial perivascular şi apoi difuz şi în zonele perivasculare din spongioasă şi din jurul glandelor endometriale. Edemul stromal a scăzut mult şi se constată un infiltrat pseudoinflamator cu celule polimorfonucleare şi macrofage. În perioada de regresie avansată are loc liza celulelor glandulare, nucleii devin picnotici şi infiltraţia de leucocite şi macrofage stromală este maximă.

— **Faza menstruală** cuprinde un stadiu de descuamare (zilele 28—2) şi altul de refacere (zilele 3—5). Faza de descuamare este precedată de o ischemie endometrială. Determinismul acestei ischemii este hormonal şi anume prin scăderea bruscă a hormonilor estrogeni sub un anumit prag, fenomen reproductibil la femei castrate care sînt supuse unui tratament estrogenic şi care este întrerupt brusc (hemoragie de privaţiune hormonală). Scăderea rapidă a estrogenilor determină o reducere bruscă a înălţimii stratului funcţional prin pierderea de apă din stromă. Această colabare antrenează după sine o accentuare a spiralizării arteriolelor, cu reducerea debitului circulator. Scăderea de E_2 şi de P induce şi o instabilitate a membranelor lizozomilor din celulele stromale şi glandulare, care activează fosfolipaza, ce duce la eliberarea acizilor graşi nesaturaţi din fosfolipide, în special a acidului arahidonic. Acesta este convertit de ciclooxigenaze în $PGF_{2\alpha}$ şi PGE_2, al căror raport este de 15/1 (B. Tjang, 1982). $PGF_{2\alpha}$ este un vasoconstrictor puternic, care reduce circulaţia prin stratul funcţional al endometrului şi posibil prin spasmul sfincterelor arteriolare precapilare creşte presiunea în vene, cu distensia şi ruperea capilarelor şi lacurilor venoase. Se formează hematoame superficiale, care apoi se reunesc în zona ţesuturilor devitalizate din stratul compact şi spongios. Numeroase studii au demonstrat că acizii polinesaturaţi pot fi metabolizaţi şi de lipoxigenaze într-un grup de compuşi — leucotriene — care au o puternică acţiune vasoconstrictoare şi acţiune chemotactică asupra leucocitelor. Pe de altă parte, privaţiunea bruscă hormonală induce leziuni ale pereţilor capilari cu denudarea colagenului subendotelial, ceea ce duce la aderarea trombocitelor în această zonă, agregarea lor şi formarea unui cheag mic trombocitar, şi apoi prin activarea protrombinei şi formarea fibrinei. La femei cu trombocitopenie şi hipofibrinogenemii sîngerările menstruale sînt abundente şi prelungite, acest fapt dovedind participarea mecanismului trombocitar în hemostază. Bonturile vaselor din zona funcţională sînt astupate parţial de cheaguri de trombocite degranulate şi fibrină. În aceste zone se constituie şi un infiltrat important cu leucocite. Sîngerările au loc prin spaţii rupte sau denudate de endoteliul vascular şi în aceste zone se formează noi cheaguri. Trombocitele agregate eliberează prin acţiunea cicloxigenazei endoperoxizi din acidul arahidonic, cu rol în continuarea fenomenului de agregare şi tromboxan A_2 (TxA_2), care este un puternic vasoconstrictor. Procesul trombotic este limitat însă de sinteza de către celulele endoteliale a prostaciclinei (PGI_2), care are efecte diametral opuse TxA_2, şi anume efecte vasodilatatoare şi antiagregante. După 24 de ore nu se mai văd cheaguri, capetele vasculare din zonele denudate sînt închise numai prin vasoconstricţie. După intervale variabile ischemia arteriolară cedează locul unei vasodilataţii, probabil prin acumularea locală de PGE_2, PGI_2, kalikrein-kininei şi heparinei din macrocite şi a unor produşi de catabolism (CO_2, acid lactic, histamină etc.), acest fenomen avînd loc alternativ în diferite zone ale endometrului. Alterarea pereţilor capilari, acumularea de sînge în stromă şi ischemia urmată de necroză disociază stratul funcţional al endometrului şi glandele endometriale rămîn deschise spre zona lor bazală. Scăderea stabilităţii lizozomilor este urmată de eliberarea din membranele acestora a proteinazelor care activează sistemul fibrinolitic. Enzimele fibrinolitice transformă plasminogenul inactiv în plasmină. Activarea plasminogenului se face prin activatorul tisular şi urokinaza prezentă în sucul endometrial, precum şi alte enzime proteolitice (kalikreina, tripsina etc.) şi activatorii din leucocite şi macrofage (elastaza, proteinaze colagenolitice, atepsima G). Fibrinoliza este limitată la stratul bazal, care nu are activatori ai plasminogenului şi de inhibitorii activatorilor plasminogenului din sînge. Aceştia cuprind α_2-antiplasmina,

Scanned with OKEN Scanner

α_2-macroglobulina, antitrombina III, α_1-antitripsina și inactivatorul C_1. Injuria degenerativă a compactei și spongioasei, caracteristică zilelor 1—3 ale ciclului menstrual se manifestă la MO prin picnoză, cariorexis și carioliză și la ME prin vacuolizarea organitelor celulare, fragmentarea plasma-membranelor, pierderea desmozomilor și eruperea laminei bazale epiteliale. Fundurile de sac bazale glandulare rămîn intacte, iar celulele stromale restante sînt fibroblaste imature ; în rest, cea mai mare parte a bazalei este denudată, cu excepția coarnelor uterine și istmului, unde structurile sînt păstrate, inclusiv epiteliul de acoperire. Sîngele menstrual este un amestec de sînge arterial și venos, cel arterial fiind predominant. În sîngele menstrual se găsesc hematii normale și hemolizate, leucocite și macrofage, fragmente epiteliale și stromale endometriale parțial necrozate, mucus cervical, celule vaginale descuamate și bacterii, sîngele menstrual are un miros fad, caracteristic. Din punct de vedere fizic și chimic are greutate specifică mai mică decît sîngele venos, un pH acid și este mai bogat în glicogen, acizi grași, azot rezidual, fosfați organici, calciu și fier. Studiul uterelor prelevate prin histerectomii în zilele 3—5 ale ciclului a arătat (E. Ferenczy, 1976) că refacerea se face din marginile criptelor glandulare, din care se extind mase de celule epiteliale peste stroma adiacentă. În ziua a 4-a, în unele zone plajele epiteliale sînt interconectate cu glandele prin punți de epiteliu. Celulele arată oarecare pleiomorfism, sînt cubice sau cilindrice joase și scad în înălțime la distanță, au suprafața neregulată cu microvili rari și scurți. Citoplasma este închisă și nucleii mari și hipercromatici. Epiteliul restant din istm și coarne trimite de asemenea plaje epiteliale spre corpul uterin. În ziua a 5-a, prin reunirea acestor punți, se acoperă complet stroma subiacentă. Stroma este subțire, laxă, edematoasă, cu fibroblaști fusiformi, fără mitoze. În jurul ostiumului glandular apar la ME celule ciliate sub formă de coroană. Această refacere este independentă de stimuli ovarieni hormonali ; creșterea ulterioară însă, remodelarea țesutului conjunctiv, angiogeneza și sinteza enzimelor metabolice sînt dependente de creșterea progresivă a estrogenilor ovarieni. Baggish crede însă că acoperirea cavității uterine s-ar face prin transformarea celulelor stromale în celule epiteliale de suprafață.

13.2. CICLUL MIOMETRIAL

Reglarea activității contractile a miometrului este dependentă de hormonii ovarieni și placentari, de oxitocină și vasopresină, de terminațiile ganglionare simpatice (adrenergice, noradrenergice), și parasimpatice scurte de VIP și de prostaglandine. Au fost demonstrați receptori pentru estrogeni (ReE) în fibrele miometriale, care cresc progresiv, atingînd un nivel maxim preovulator. Estrogenii induc formarea și a receptorilor de progesteron (ReP), care cresc în faza periovulatorie, dar progesteronul inhibă sinteza de ReE și ReP. Determinările ReE și ReP miometriali sînt dificile din cauza saturației acestora cu hormonii endogeni. Complexul ReE_2 fixat pe sediile specifice nucleare duce la modificarea transcripției genetice cu producerea subsecventă de proteine. Estrogenii au efecte proliferative ale celulelor miometriale ; cresc sinteza de proteine contractile, de enzime și de ATP și prin modificarea metabolismului celular modifică și potențialul de membrană al fibrei miometriale. Estrogenii cresc sinteza de prostaglandine (PG) în miometru și endometru, în special PGE_2 și $PGF_2\alpha$, care ating valori maxime în faza preovulatorie, corespunzătoare valorilor crescute plasmatice de E_2. În faza secretorie nivelurile scad, cu excepția fazei secretorii avansate, cînd crește $PGF_2\alpha$ și scade PGE. În faza proliferativă și secretorie incipientă și medie, concentrația PGE este de 2—4 ori mai mare decît a PGF, dar în faza secretorie avansată raportul se inversează în favoarea $PGF_2\alpha$ (R. Vijayakumar, 1981). Metaboliții 13, 14 dihidro-15 ceto PGE și PGF nu au fluctuații

Scanned with OKEN Scanner

în timpul ciclului, sugerînd o sinteză crescută de $PGF_2\alpha$ în faza secretorie avansată și o reducere în sinteza sau creșterea catabolismului PGE_2. Creșterea preovulatorie de PG, în special de PGE_2 a fost pusă în relație cu activitatea miometrială crescută din această fază, care facilitează migrația spermatozoilor ajunși în uter și a ovulului în ampula tubară. Creșterea $PGF_2\alpha$ în faza secretorie avansată, cînd nu a avut loc fecundația, a fost implicată în luteoliză și în activitatea miometrială crescută participantă la mecanismul declanșării menstruației. Este posibilă și o difuziune locală de $PGF_2\alpha$ endometrial, a cărui concentrație este mult mai mare în endometru (de circa 40 de ori) decît în miometru, iar raportul $PGF_2\alpha/PGE_2$ din endometru este de 15/1 față de 1,2/1 din miometru. Creșterea de $PGF_2\alpha$ premenstruală coincide cu scăderea progesteronului, consecutivă involuției corpului galben. A fost demonstrată existența receptorilor pentru PGE și PGF în miometru și aceștia ar scădea numeric de la fundul uterin spre col, sugerînd o relație directă cu masa musculară. (G. Hofmann, 1985). Alte studii însă nu au găsit diferențe între sediile de fixare ale PGE din corpul și din colul uterin și nici variații cantitative în timpul ciclului menstrual (G. Giannopoulos, 1985). În vasele uterine au fost identificați receptori de E_2 și de P, care ating o concentrație maximă în faza foliculară avansată (M. Lantta, 1983) și creșterea postovulatorie de P determină o reducere atît a ReE_2, cît și a ReP. Hormonii sexuali ar avea un rol în reglarea fluxului sangvin uterin și anume E_2 ar crește debitul și P l-ar scădea, fenomen confirmat de studii ale debitului sangvin uterin în faza proliferativă avansată și în cea secretorie. Estrogenii ar crește debitul prin scăderea răspunsului vascular la angiotensină II (Ch. Rosenfeld, 1984) sau ar acționa prin agenți vasoactivi ca histamina, bradikinina, prostaciclina sau prin scăderea concentrației de noradrenalină (R. Resnik, 1981). Estrogenii cresc receptorii de oxitocină din miometru, precum și pe cei de vasopresină. Arginin-vasopresina și mai ales 8 lizin-vasopresina sînt activatori miometriali mai puternici decît oxitocina în premenstru (T. Laudanski, 1980). Mecanismul de acțiune al acestora pare să fie mediat de PG. Au fost observate modificări ale concentrațiilor catecolaminelor urinare și plasmatice în ciclul uman ovulator, sugerînd influența hormonilor ovarieni asupra activității simpatice și neurale. D. Goldstein a constatat că NE plasmatică este scăzută în faza foliculară incipientă, crește preovulator și atinge valorile cele mai mari în faza secretorie medie. Estrogenii însă pot să potențeze răspunsul miometrial la NA și progesteronul, care crește în faza luteală receptorii β_2 adrenergici, ar exercita un efect inhibitor asupra răspunsului miometrial la NA. D. Hayashida a identificat receptori β_2 adrenergici miometriali, care cresc progresiv în faza luteală a ciclului menstrual sub influența progesteronului. Au fost identificate terminațiile „P" ale polipeptidei vasoactive intestinale (VIP) în col, miometru (mai ales la sfincter) și în trompe. Are efecte directe de relaxare asupra fibrei miometriale, vasodilatație și secreția cervicală de mucus. Otteson a demonstrat în 1983 prezența unor receptori de VIP în uter. Efectele relaxante ale VIP s-ar exercita direct pe fibra miometrială printr-un mecanism adenilciclază — AMPc, determinînd sechestrație celulară de calciu în reticulul sarcoplasmatic, extruzia calciului din celule și hiperpolarizare.

Scanned with OKEN Scanner

Do von Hahn (1985) a demonstrat pe studii de animale că estrogenii ar stimula în special sinteza de PG din acidul arahidonic prin cicloxigenaze, iar progesteronul din același precursor prin lipoxigenaze leucotriene, care sînt de asemenea agenți stimulatori ai contracției miometriale și ar explica de ce unele dismenorei nu răspund la un tratament cu inhibitori ai cicloxigenazei (antiinflamatorii nesteroizi).

În celule estrogenii stimulează formarea de PG. Acestea, în special PGF_2, PGE_2 și TxA_2 ar stimula contracția fibrei miometriale printr-o acțiune de pătrundere a Ca^{++} prin canalele lente (sensibile la potențial, POC) și creșterea influxului de Ca^{++} din depozitele intracelulare. Estrogenii stimulează și sinteza de proteine membranare, receptori, actină și miozină ATP și interconectarea fibrelor miometriale prin joncțiuni (gap jonctions), transformînd miometrul într-un sincițiu. Progesteronul hiperpolarizează membrana celulară, stimulează activitatea epinefrinei pe receptorii β_2, stochează Ca^{++} în mitocondrii și reticulul sarcoplasmic și inhibă sinteza de prostaglandine. Creșterea activității miometriale periovulatorii cu implicații fiziologice în fecundație este dependentă de o creștere de PG estrogen-dependentă ; progesteronul scade sinteza și eliberarea PG și crește ROC de adrenalină. Scăderea premenstruală de P consecutivă luteolizei duce la eliberarea din miometru și endometru, precum și din pereții vasculari de PG active de tip $PGF_2\alpha$ TxA_2, endoperoxizi, leucotriene, agenți activi ai contracției miometriale, creșterea tonusului și a contractilității globale fiind pregătită de sinteza estrogen-dependentă a joncțiunilor dintre fibrele miometriale (gap jonctions).

13.3. CICLUL CERVICAL

La femeia adultă cu cicluri menstruale normale ovulatorii, colul uterin suferă modificări ciclice sub influența hormonilor ovarieni, care sînt adaptate și sincronizate procesului de fertilizare și apărării împotriva ascensiunii germenilor patogeni. Prin secreția endocervicală, colul uterin poate fi considerat o barieră biologică cu rol de impermeabilizare a căilor genitale pentru spermatozoizi și germeni patogeni, cu excepția perioadei periovulatorii, cînd permite ascensiunea și chiar o selectare a spermatozoizilor.

• *Colul uterin* este o formațiune cilindrică cu o porțiune intravaginală și una supravaginală ; porțiunea intravaginală este acoperită de un epiteliu pavimentos stratificat, care suferă modificări ciclice identice cu cele ale vaginului și care vor fi descrise în altă parte. Structura colului uterin este musculo-conjunctivă, cu variații importante în timpul ciclului menstrual și în sarcină, datorită plasticității creată de activitatea fibroblastelor în sinteza fibrelor colagene și elastice și a substanței fundamentale sub influența hormonilor ovarieni și respectiv a celor placentari din timpul sarcinii.

• *Canalul cervical,* care se continuă cu cel istmic, este căptușit de o mucoasă formată dintr-un singur strat celular, situat direct pe structura conjunctivă cervicală subiacentă.

Scanned with OKEN Scanner

• *Epiteliul endocervical* tapetează suprafața canalului cervical sub formă de creste separate de cripte ramificate în diferite direcții în suprafață și spre profunzime, cu invaginări ale mucoasei, realizînd o structură pseudoglandulară. Epiteliul endocervical este constituit din trei tipuri de celule : (1) celule secretorii (90—95%), (2) celulele ciliate (5%), (3) celule de rezervă. În funcție de conținutul granulelor secretorii, Hafez a grupat celulele secretorii în celule caliciforme care conțin mucină, celule cilindrice și celule „în pană". În epiteliul secretor endocervical nu se observă însă ca la endometru o activitate sincronă celulară, granulele de secreție putînd fi prezente în toată citoplasma cu o densitate mai mare sau mai mică, sau pot fi grupate spre polul apical secretor al celulei. Totuși s-a observat că în faza foliculinică incipientă și medie predomină celule cu granulații apicale, în faza preovulatorie granulele ocupă toată înălțimea celulelor nucleul fiind bazal, iar în faza luteală granulele secretorii sînt din nou prezente spre polul apical, iar nucleul ocupă o poziție centrală. Activitatea secretorie maximă se observă în faza periovulatorie cînd se observă la ME diferențierea maximă a organitelor celulare sub influența hormonilor estrogeni ovarieni. Celulele ciliate sînt mai rare decît în endometru, apar izolate sau grupate și sînt situate la suprafața epiteliului endocervical și nu și în cripte. Activitatea cililor este maximă preovulator și mișcarea acestora se face spre vagin, avînd probabil un rol în scurgerea glerei și alinierea glicoproteinelor în conducte importante pentru ascensiunea spermatozoizilor.

• *Glera cervicală* este produsul de secreție al glandelor cervicale, la care se adaugă și un transsudat capilar, precum și mici cantități din produsul secretor al endometrului și trompelor. Glera cervicală este alcătuită dintr-un gel vîscos, o componentă fluidă (plasma cervicală) și o componentă celulară formată din leucocite și celule endocervicale și endometriale. Cantitatea de mucus cervical secretată zilnic variază cu faza ciclului menstrual : este redusă în fazele pre- și postmenstruală (40—60 mg/zi) și este maximă înainte de ovulație (500—700 mg/zi). Mucusul cervical este mai alcalin în perioada periovulatorie și este mai acid în axul canalului față de cripte și de la orificiul extern spre cel intern. Variațiile de pH sînt între 7 și 8,5. Compoziția chimică a glerei variază în timpul ciclului ; conține apă 92% în fazele pre- și postmenstruală și 98% în faza preovulatorie, cam 1% substanțe anorganice și restul compuși organici.

• *Gelul semisolid* este format din molecule glicoproteice secretate de glandele endocervicale cu o dispoziție fibrilară ramificată. Intricarea moleculelor de glicoproteine formează o structură spațială tridimensională în formă de rețea, cu densitate variabilă în raport cu faza ciclului menstrual. Glicoproteinele sînt formate dintr-un lanț polipeptidic lung, de care sînt prinse ramificații oligozaharidice, care au ca grupări terminale fucoza și acidul sialic. Filamentele miceliilor gelului semisolid au fost împărțite în funcție de lungimea și grosimea lor în α, β și γ, primele fiind cele mai groase și lungi, constituind astfel armătura principală a rețelei, iar filamentele β și γ, mai subțiri și mai scurte, se termină prin răsucirea capetelor libere sau se încrucișează cu cele similare, formînd uneori noduri și constituind în totalitate o rețea secun-

Scanned with OKEN Scanner

dară inclusă în ochiurile rețelei principale. Odeblat și Rudolfsson au presupus că există în col populații specifice celulare care ar secreta fiecare un anumit tip de mucus, în raport cu stimularea hormonală ovariană. Numeroase studii au urmărit structura rețelei gelului cervical după diverse artificii tehnice, folosind MO și ME de baleiaj (SEM) (Odeblat E., Gibbons A., Crétien C.), cu rezonanță magnetică (Odeblat E.) și laser (A. Cazabat) în timpul ciclului menstrual, la femei castrate sau în menopauză, după administrarea secvențială sau combinată de estrogeni și gestageni sau numai după gestageni. Studiul gelului cervical prelevat la femei în timpul ciclului menstrual a arătat modificări caracteristice sub influența hormonilor ovarieni. În timpul menstrelor rețeaua este densă și conține în ochiurile ei leucocite, hematii și celule endometriale. În faza proliferativă incipientă și medie are loc o lărgire progresivă a spațiilor dintre micelii, care cresc de la 0,5 nm în faza postmenstruală la 1—10 nm în faza preovulatorie, cînd rețeaua largă interfibrilară conține cavități apoase ce permit difuziunea substanțelor solubile și ascensiunea spermatozoizilor. Rețeaua se întinde și are loc o aliniere a filamentelor, alcătuind adevărate conducte prin care urcă spermatozoizii. În faza luteală are loc progresiv o densificare a rețelei cu spații interfibrilare mai mici de 0,3 nm, care constituie o barieră în calea ascensiunii spermatozoizilor și a germenilor patogeni. Starea de contracție sau de relaxare a rețelei ar fi dependentă de conținutul de acid sialic și legături disulfidice interfibrilare. Gibbons presupune însă existența unei proteine de legătură (cross-linking protein). Gold și Aneari au studiat cu SEM structura miceliilor și conținutul de electroliți printr-o metodă de dispersie a razelor X, ajungînd la concluzia că electroliții din glera cervicală ar juca un rol crucial în aranjamentul armăturii fibrilare a glerei. Proteinele din mucusul cervical sînt încărcate negativ și expunerea mucusului la cationi univalenți neutralizează aceste valențe, realizînd punți interfibrilare care micșorează porii mucusului. Anionii multivalenți lărgesc prin respingere porii din mucusul cervical. Clivajul acidului sialic din lanțurile laterale ale glicoproteinelor reduce forța de apropiere ionică, urmată de lărgirea spațiilor dintre filamente. În acest fel, schimbarea mediului electrolitic și reducerea acidului sialic din faza preovulatorie explică lărgirea spațiilor rețelei. În faza proliferativă, sub influența estrogenilor care cresc progresiv, se modifică mediul ionic din mucusul cervical; crește conținutul de Cl^- al glerei, atingînd valori maxime preovulator și scad Na^+ și K^+, precum și raportul $Cl/Na+K$; se clivează acidul sialic și se lărgesc spațiile dintre filamente; astfel se creează condiții optime în faza preovulatorie pentru pătrunderea spermatozoizilor. Creșterea concentrației de NaCl în mucus dă semnul cristalizării tipice în frunză de ferigă din faza preovulatorie. Structura și vîscozitatea macromoleculelor fibrilare ar putea fi scăzută preovulator și de unele enzime proteolitice (aminopeptidaze). Schimbarea mediului electrolitic al mucusului cervical ar putea să ducă la elaborarea unor metode noi destinate creșterii fertilității sau invers pentru controlul acesteia (Gold K., 1983).

• *Plasma cervicală* (componenta apoasă a hidrogelului) conține electroliți, glucide, aminoacizi, lipide, uree și mai multe componente proteice, care suferă modificări în raport cu fazele ciclului menstrual. Pro-

teinele glerei cervicale provin din secreţia activă a celulelor sau prin filtrarea din capilarele sangvine, care au permeabilitate selectivă. La conţinutul proteic mai ales al fluidului cervical contribuie însă şi „sucul endometrial", precum şi secreţia endotubară. Fluidul prezent în endocervix are un rol major în fertilizare şi apărarea împotriva agenţilor infecţioşi. Proteinele serice, albumina şi globulinele ajung în plasma cervicală prin secreţie şi filtrare. Albumina scade înainte de ovulaţie, globulinele rămîn relativ constante. Au fost izolate din glera cervicală imunoglobulinele IgG şi IgA, fracţiunea secretorie „T" a IgA, complementul ca activitate totală, C_3 şi urme de C_{1q} şi C_4, enzime cuprinzînd lizozimul, proteinaza neutră, activatorul plasminogenului şi inhibitorii α_1-antitripsina şi α_{1x}-antichimiotripsina. Folosind o metodă de difuziune radială şi seruri monospecifice pentru imunoglobuline, precum şi metoda difuziunii radiale pentru enzime, Tauber şi colab., în 1985, au comparat existenţa acestor componenţi separat în conţinutul endocervical, endouterin şi endotubar şi variaţiile lor în timpul ciclului menstrual din utere prelevate la femei adulte cu histerectomii. Figura 99 (P. Tauber) compară calitativ componentele proteice difuzibile din produsele de secreţie din glera cervicală, endometru şi trompe. Studiile efectuate au arătat că în afara variaţiilor dintre cele 3 segmente secretorii genitale au fost observate variaţii la col (spre orificiul extern şi intern), în uter (de la istm la fund) şi în trompe (istm, ampulă, pavilion). De asemenea, au fost observate variaţii ale concentraţiilor acestor proteine şi enzime în timpul ciclului menstrual, care denotă o adaptare fină a conţinutului în aceste componente în fertilizare şi apărare împotriva invaziei microbiene. Din studiu au reieşit lipsa IgM şi urme de fracţiune secretorie „T" din IgA numai în col. Nivelurile de IgG

Proteina	Col	Uter	Trompe
-Imunoglobuline			
IgG	+	++	
IgA	+	+	+
„T" din IgA	U	0	U
IgM	0	0	U
-Complement			
Activitate totala	+	+	U
C1q	U	0	0
C1r	0	0	?
C3	++	+	U
C4	U	U	?
-Enzime			
Lizozim	++	++	++
Proteinaza neutră	0	0	0
Plasminogen activatorul	+/U	++	U
-Inhibitori			
∝1-antitripsină	++	++	++
∝1-antichimotripsin	+	+	U

Legendă:
++ - cantitate definită; + - cantitate decelabilă; U - urme; 0 - absent; ? - nedeterminat

Fig. 99.

Scanned with OKEN Scanner

și IgA cresc în faza poliferativă și au concentrații maxime în glera cervicală în faza periovulatorie; semnificația biologică constă în creșterea capacității locale de apărare în această fază, cînd glera cervicală nu este permeabilă numai pentru spermatozoizi, dar și pentru germenii patogeni. Determinările din fimbrii au arătat valori crescute de IgG și IgA care ar avea rostul să împiedice pătrunderea în cavitatea peritoneală a germenilor. Lipsa sistemului complet al complementului din plasma cervicală și endometru ar explica de ce nu survine o sterilitate prin imobilizarea spermatozoizilor. Nivelurile de lizozim scad în faza periovulatorie printr-o producere diminuată și prin diluție. Nivelurile mai scăzute sînt o adaptare biologică, deoarece lizozimul induce aglutinarea spermatozoizilor și liza blastocistului. Inhibitorii de proteinaze protejează epiteliul de o eventuală digestie în procesele inflamatorii. În faza ovulatorie, α_1-antitripsina are valorile cele mai ridicate în fluidul cervical și uterin; α_1-antitripsina se află în același timp în faza ovulatorie și luteală în concentrație minimă în trompe, unde are loc fecundația și această enzimă este un inhibitor puternic al acrozinei spermatozoizilor; această reducere în trompe permite fecundația. Activatorul plasminogenului are concentrația maximă în uter și este scăzut în col și trompe; rolul acestuia ar consta în declanșarea fibrinolizei locale, în lipsa fecundației și consecutiv a fluxului menstrual.

• *Proprietățile glerei cervicale.* În faza proliferativă glera crește progresiv cantitativ și are transparență maximă imediat înainte de ovulație. După ovulație cantitatea scade și devine opacă. Transparența se menține în ciclurile anovulatorii. Opacitatea este permanentă atunci cînd femeia folosește CO sau progestative. Transparența poate fi modificată de infecții în endocervicite. Cristalizarea este o proprietate a secrețiilor care conțin mucină și ClNa. Glera cervicală din faza proliferativă cristalizează după uscare și examinare pe lamă cu arborizații din ce în ce mai abundente, pe măsură ce examenul se apropie de maximumul estrogenic preovulator, cînd aspectul este de „frunză de ferigă". Cristalizarea dispare sub influența progesteronului în a doua jumătate a ciclului și este absentă după administrarea de progestative sau CO. În sarcină cristalizarea este absentă sau neregulată și grosolană. Vîscozitatea mucusului poate fi apreciată prin durata de scurgere printr-un tub capilar. Este crescută pre- și postmenstrual și este minimă preovulator; estrogenii scad vîscozitatea, gestagenii o cresc. Filanța (Spinnbarkeit) este proprietatea mucusului cervical de a se întinde între vîrfurile unei pense; este estrogen-dependentă și atinge valori maxime preovulator, cînd mucusul poate fi întins la 7—8 cm. Scade în faza luteală și după tratamente cu CO combinate sau cu progestative.

• *Funcțiile glerei cervicale.* Așa cum s-a mai arătat, colul uterin poate fi considerat o barieră biologică, ce prin calitățile mucusului cervical împiedică în cea mai mare parte a ciclului menstrual pătrunderea spermatozoizilor spre uter, cu excepția perioadei periovulatorii, cînd permite migrarea, capacitarea și selectarea acestora. De asemenea, prin calitățile bacteriostatice, glera cervicală constituie o barieră în calea ascensiunii germenilor patogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Pătrunderea spermatozoizilor în gleră este favorizată de o contracție în timpul orgasmului, urmată de relaxarea musculaturii uterine, care realizează un fenomen de vacuum după depunerea ejaculatului; colul deschis preovulator (fenomenul pupilei) favorizează de asemenea pătrunderea. La mijlocul ciclului, pătrunderea este facilitată de cantitatea mare de mucus cu vîscozitate scăzută și cu structura fibrilară a mucoproteinelor cea mai largă, care alcătuiește canale interfibrilare largi prin care se deplasează spermatozoizii. Studii ale pH au arătat valori mai scăzute la orificiul extern al colului și mai crescute în apropierea orificiului intern și a criptelor, unde are loc o concentrare a spermatozoizilor. Viteza de deplasare în mucus este dependentă și de valorile de pH, cel optim fiind de 7,5—8 în care este de 3 mm/min. Numeroase observații au demonstrat că spermatozoizii rămîn viabili în mucusul cervical timp de 48 de ore sau mai mult. Pătrunderea spermatozoizilor în gleră între lamă și lamelă, cînd cele 2 medii sînt puse în contact prin diferite artificii tehnice, arată formarea inițială a unei linii de demarcație între ele, cu densificarea spermatozoizilor la acest nivel și orientarea lor perpendiculară pe direcția acesteia. Apar apoi proiecții ale lichidului seminal în gleră numite falange, în care pătrund spermatozoizii cu o viteză de deplasare mai mare decît în lichidul spermatic. Se presupune că formarea falangelor ar fi consecința activității proteolitice din lichidul seminal. F. Hanson a studiat interacțiunile dintre spermatozoizi și mucusul cervical *in vivo* prin aplicarea unei cupe de dimensiuni potrivite cu lichid seminal pe col în perioada preovulatorie. El a observat la o oră o densitate de 20 sau mai mulți spermatozoizi pe un cîmp microscopic (x 400) cu o persistență de peste 10 după 48 de ore, cu mobilitate păstrată și cu creșterea procentului formelor normale din gleră față de lichidul spermatic, sugerînd un proces se selectare realizat de mucus, care se comportă ca un „filtru" biologic. Densitatea mai mare în jurul criptelor după 24—48 de ore sugerează și o funcție de „depozit" al mucusului cervical, de unde spermatozoizii sînt continuu dirijați spre cavitatea uterină. Capacitatea spermatozoizilor are loc în căile genitale prin modificări fizice, chimice și biologice, fenomenul începînd din glera cervicală; se observă că inseminarea artificială în uter este adesea lipsită de succes, iar după unele inseminări în col motilitatea spermatozoizilor crește după 24—48 de ore. În timpul capacitației are loc o creștere a ratei metabolice, a consumului de oxigen și a mobilității spermatozoizilor. Scăderea preovulatorie a α_1-antitripsinei și a inhibitorului inter-α-tripsină explică în parte creșterea capacității de pătrundere în mucus a spermatozoizilor.

• *Plasticitatea colului uterin.* Sînt cunoscute modificările colului uterin din sarcină și de la naștere. Au fost observate însă modificări și în timpul ciclului menstrual. În faza proliferativă are loc o scădere progresivă a tonusului cervical, care culminează cu perioada preovulatorie, cînd orificiul extern se dilată (fenomenul pupilei). După ovulație, în faza luteală colul se închide și devine mai dur. Structural, colul uterin este format din țesut conjunctiv, muscular neted, vase și nervi. Inervația colului se face prin fibre scurte, de la ganglionii laterocervicali și este simpatică și parasimpatică. Au fost demonstrate și fibre VIP în col cu rol relaxant. Estrogenii ar relaxa fibrele netede circulare ale

Scanned with OKEN Scanner

istmului printr-un mecanism mediat de PGE_2, care crește preovulator și premenstrual. Prin studii cu glicină și glucosamină marcate cu izotopi și urmărirea încorporării acestora în fibre colagene și glicosaminoglicani, A. Norström a demonstrat că fibroblaștii din col sintetizează sub influența estrogenilor predominant substanță fundamentală și sub influența progesteronului mai ales fibre colagene. Această sinteză este modulată de prostaglandine. Finalitatea biologică a acestor modificări ar corespunde facilitării pătrunderii spermatozoizilor în perioada preovulatorie și închiderii canalului cervical și contenției uterului în perioada luteală în cazul instalării stării de gestație.

13.4. CICLUL TUBAR

În realizarea funcției de reproducere, trompele au un rol esențial în transportul și capacitarea gameților, în fecundație, migrație și în nutriția oului.

Trompa este un organ tubular lung de 12—14 cm, racordat la uter prin joncțiunea utero- tubară și deschis distal în cavitatea peritoneală prin pavilion. Topografic, trompa conține un segment situat în grosimea peretelui uterin, numită porțiunea interstițială sau intramurală, o zonă îngustată cu pereți groși — istmul —, o porțiune mai largă numită ampulă, care se continuă cu pavilionul, în care fenestrările peretelui formează fimbriile. Au fost descrise două îngustări, adevărate sfinctere, la joncțiunea ampulo-istmică și la cea utero-tubară. Pe secțiunea transversală trompa cuprinde trei straturi : stratul extern peritoneal, stratul mijlociu muscular și stratul intern, mucoasa tubară.

Învelișul peritoneal se continuă cu mezosalpinxul, care conține fibre musculare netede ce se intrică cu fibrele longitudinale externe ale trompei.

Musculatura trompei este inegal distribuită pe diferitele ei segmente și constituie încă subiectul unor controverse. Schematic este formată din trei straturi : (1) longitudinal extern sau plexiform, care se îngroașă în zona istmică ; (2) mijlociu, circular, subțire în regiunea ampulei, este bine dezvoltat la istm ; (3) longitudinal intern, care apare numai de la joncțiunea ampulo-istmică și crește progresiv spre cornul uterin (fig. 100). Mucoasa tubară are o grosime variabilă în raport cu

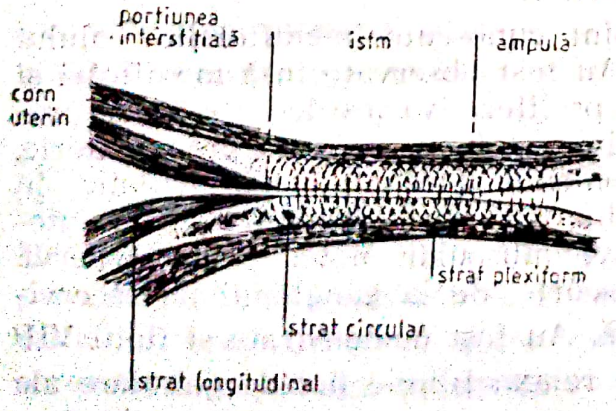


Fig. 100. Structura stratului muscular tubar.

segmentele tubare și fazele ciclului menstrual. Este subțire și puțin plisată la istm și este mult plisată și ramificată în regiunea ampulară și pe fimbrii. Mucoasa conține două tipuri de celule și anume ciliate și secretorii. Celulele ciliate sînt înalte, cu nucleul bazal, iar spre lumen au suprafața învelită de numeroși cili (200—300), care pornesc fiecare dintr-un corpuscul bazal.

Celulele ciliate se înmulțesc progresiv în faza proliferativă sub influența estrogenilor, densitatea lor maximă este în ampulă și pavilion și scad progresiv spre istm. În ampulă, celulele ciliate sînt mai dense în porțiunea liberă a pliurilor mucoasei și mai rare la bază. În faza secretorie medie și avansată celulele ciliate se reduc și suprafața acestora apare la SEM granulată. Mișcările cililor au o frecvență mare (1 500—1 800/minut), sînt orientate spre cavitatea uterină și frecvența lor maximă se observă în faza postovulatorie (luteală incipientă). În faza secretorie medie mișcările se reduc și apoi celulele devin aciliate.

Celulele secretorii sînt plate postmenstrual, apoi cresc progresiv în faza estrogenică cînd sînt înalte, prismatice și își maturizează complet organitele citoplasmatice în faza preovulatorie. În faza estrogenică incipientă și medie granulele apar dispersate în citoplasmă, iar preovulator se acumulează la polul apical și în lumenul tubar. Activitatea secretorie este maximă în istm și scade spre zona ampulară. Secreția principală este de glicogen și de mucină, dar au fost puse în evidență și proteine, aminoacizi, oligozaharide, electroliți și enzime. Conținutul endotubar și relațiile acestuia cu epiteliul au fost studiate în 1980 de R. Jansen cu SEM. În faza foliculară incipientă cilii sînt rari, epiteliul tubar este turtit și lipsește secreția din lumen. În faza proliferativă medie, cilii apar mai proeminenți și mai denși și concomitent apare și mucusul în lumenul tubar. În faza proliferativă avansată activitatea secretorie este maximă în istm, mucusul ocupă canalul istmic în totalitate, concomitent cu virful estrogenic preovulator. Mucusul, cu vîscozitate crescută, învelește și blochează activitatea ciliară. În faza luteală incipientă istmul se relaxează, secreția din lumen se reduce progresiv și cilii devin proeminenți și activi. Autorul crede că mucusul istmic are un rol esențial în ascensiunea spermatozoizilor : permite mișcarea proprie a acestora, selectează pe cei mai viguroși și stînjenește activitatea ciliară. O dată cu scăderea mucusului și relaxarea musculaturii istmice crește activitatea ciliară îndreptată spre uter, permițînd transportul oului fecundat spre cavitatea uterină, după ce oul a fost reținut 80 de ore la joncțiunea ampulo-istmică. Cilii nu par să fie esențiali pentru migrație, deoarece în sindromul de acilie generală și în sindromul Kartagener de cili tubari imobili sarcinile sînt posibile. Modificările cilice ale unor proteine și enzime sub influența hormonilor sexuali și în diferite segmente ale trompei și semnificația biologică a acestor modificări au fost discutate în paralel cu cele ale glerei cervicale și fluidului endometrial.

Activitatea contractilă a musculaturii tubare este hormonal dependentă și are particularități în diferite segmente în raport cu structura musculară și inervația acestora. Deși au fost făcute nenumărate cerce-

Scanned with OKEN Scanner

tări pentru clarificarea rolului trompei în transportul gameților și al oului, nici pînă în prezent nu a fost în totalitate clarificată activitatea motorie a trompei în timpul ciclului menstrual. Studiile experimentale la animale nu sînt superpozabile la om. Înregistrările activității contractile prin insuflații sau perfuzii utero-tubare nu dau relații asupra activității contractile a trompelor pe segmente, sînt nefiziologice, deoarece prefuzia se face în sens opus direcției contracțiilor, iar distensia trompelor prin lichid sau CO_2 produce artefacte. Introducerea de microbaloane în lumen sau microtransduceri nu se poate face din considerente tehnice și etice. Au fost efectuate însă multe studii *in vitro* pe segmente și fragmente de mușchi tubar longitudinal și circular izolate prin microdisecție din trompe recoltate cu ocazia salpingectomiilor. Trompa este inervată de terminații noradrenergice provenite de la neuronii „scurți" paracervicali, care sînt sensibili la variații hormonale. Prin tehnici de histofluorescență s-a demonstrat că densitatea fibrelor NA este maximă în istm și scade în zona ampulară cu o densificare medie în pavilion. Terminații NA au fost demonstrate și cu ME, bogate în istm. Metode lichid-cromatografice (G. Helm, 1983) au izolat concentrații maxime de NE în segmentul istmic al trompei. În baia de organ s-a demonstrat că NA crește contracția atît a fibrelor musculare circulare, cît și longitudinale. Estrogenii potențează activitatea contractilă, iar progesteronul o scade. Au fost demonstrați (Verhage, 1980) receptori cu valori maxime periovulatorii. Progesteronul ar scădea sensibilitatea α receptorilor la NA sau ar dezvolta β_2 receptori, care inhibă contracția fibrelor musculaturii tubare. Nu a fost dovedită sigur și o inervație colinergică a musculaturii tubare. După blocarea α și β receptorilor stimularea nervilor tubari determină o creștere a tocolizei și s-a dovedit că acest efect a fost mediat de VIP (polipeptida intestinală vasoactivă), care acționează tot prin intermediul neuronilor scurți paracervicali. (G. Helm, 1983). Acțiunea relaxantă se manifestă asupra musculaturii netede tubare și nu a vaselor. Aceste studii susțin teoria „blocadei sfincteriene a oului fecundat" prin mecanisme fine reglate hormonal. B. Lindblom a studiat în 1983 efectele $PGF_2\alpha$ și PGE asupra musculaturii trompei și relațiile acestora cu hormonii steroizi ovarieni. În faza proliferativă, sub influența E_2 este sintetizat în cantitate mai mare $PGF_2\alpha$, care exercită efecte puternice contractile asupra musculaturii tubare. În faza luteală, sub influența secreției de progesteron crește sinteza de PGE, care are efecte relaxante asupra fibrei musculare netede istmice.

• *Funcția de transport a trompei.* După ruperea foliculului ovulul este captat de capătul fimbriat al trompei, care este ținut în contact cu ovarul prin contracțiile musculaturii tubare, ale mușchilor netezi din mezosalpinx și din ligamentele tubo-ovariene. Este posibil ca absorbția tubară limfatică a serozității peritoneale să joace un rol, vasele limfatice au o dezvoltare maximă în ampulă. Mișcările cililor din pavilion și ampulă care au preovulator dezvoltare maximă în această zonă deplasează de asemenea ovulul. După scurte deplasări „încoace și încolo" prin activitatea ampulei ovulul ajunge la joncțiunea ampulo-tubară, unde este fecundat. Aici întîlnește istmul închis prin activitatea con-

Scanned with OKEN Scanner

tractilă predominant circulară a musculaturii istmice, obstrucția prin mucus a lumenului și poate și un edem local estrogen-indus. Durata staționării este de circa 80 de ore.

Ascensiunea spermatozoizilor se face concomitent cu capacitația acestora. Dacă se pune ovulul în contact cu lichidul seminal, spermatozoizii nu sînt capabili să fertilizeze oul ; dacă se îndepărtează cumulus ooforum și corona radiata fertilizarea *in vitro* poate avea loc. Pentru ca spermatozoidul să poată străbate cele 3 straturi care învelesc ovulul (cumulus ooforum, corona radiata și zona pellucida) el tebuie să sufere un proces de maturație în timpul rezistenței în căile genitale ale femeii, proces care poartă numele de *capacitație*. În timpul capacitației cresc rata metabolică, consumul de oxigen și mobilitatea spermatozoizilor. Acest proces implică îndepărtarea unor componente din lichidul seminal și de pe suprafața spermatozoizilor. Au fost făcute răspunzătoare trei enzime localizate pe acrozomul spermatozoidului de străpungerea învelișurilor ovulului. Acestea sînt hialuronidaza, enzima de străpungere a coronei radiata (EPC) și o proteinază, acrozina. Hialuronidaza acrosomală dispersează celulele cumulusului proliger prin liza matricei de acid hialuronic dintre celulele granuloase. Unii inhibitori ai hialuronidazei scad fertilitatea cînd sînt administrați la femei sau la fertilizări *in vitro*. EPC este nedefinită încă biochimic. Enzima este activată în tractul genital, iar din plasma seminală a fost izolat un factor de decapacitare, care inhibă EPC, o polipeptidă. Acrozina este o proteinază asemănătoare cu tripsina serică cu rol în pătrunderea spermatozoidului prin zona pellucidă. Este o proteinază cu greutate moleculară de 30 000 la om și se găsește pe membrana internă a acrozomului. Se găsește în acrozom ca o proenzimă și este activată de lichidul uterin și tubar. Acțiunea acrozinei este inhibată de α_1 antitripsină, care are concentrație minimă preovulator în lichidul uterin și tubar ; de asemenea de un inhibitor inter-α-tripsin și de antitrombina III. În lichidul seminal există un complex acrozin-inhibitor, care dispare în căile genitale ale femeii. Se fac încercări pentru a se izola și folosi inhibitori ai acrozinei în scop contraceptiv. Acrozina ar avea un rol și în pătrunderea prin mucusul cervical, deoarece adaosul unor inhibitori blochează pătrunderea spermatozoizilor și ascensiunea lor.

Transportul oului fecundat în stadiu de morulă este favorizat după ovulație de creșterea P, care scade activitatea α-adrenergică, crește sensibilitatea și numărul receptorilor β_2 adrenergici, a VIP și a PGE_2, toate cu efecte relaxante asupra musculaturii mai ales circulare a istmului ; canalul istmic îngust se deschide și oul este împins de contracțiile musculaturii longitudinale și activitatea cililor eliberați de mucus spre cavitatea uterină, cam în ziua a 4-a de la fecundație în stadiul de blastocist. Anomaliile de contracție ale musculaturii istmului pot favoriza implantarea oului în trompă.

Lichidul tubar ar avea și un rol de nutriție a oului ; experimental, aminoacizi marcați cu radioizotopi și introduși în lichidul tubar la iepure pot fi regăsiți în ou. Lichidul tubar ar putea avea un rol și în clivarea oului pînă la stadiul de blastocist.

Scanned with OKEN Scanner

13.5. CICLUL VAGINAL

Modificările ciclice ale receptorului vaginal sub influența hormonilor steroizi ovarieni privind structura mucoasei vaginale, descuamarea celulară, conținutul de glicogen, pH și flora vaginală vor fi descrise în altă parte (vol. II, fiziologia vaginului).

13.6. CICLUL MAMAR

Variațiile hormonilor ovarieni induc modificări morfologice și funcționale ale glandelor mamare la femeia adultă. Un număr important de femei percep premenstrual o tensiune dureroasă a sînilor — mastalgia ciclică —, ce dispare o dată cu instalarea menstruației. Au fost efectuate multe studii pentru a se evalua influența hormonilor ovarieni asupra ductelor terminale ale canalelor galactofore și lobului satelit, țesutului conjunctiv și substanței fundamentale a lobulilor mamari. Clasic a devenit dogmă faptul că estrogenii determină creșterea canalelor galactofore și progesteronul, (într-o anumită relație cu estrogenii), a acinilor glandulari. A fost demonstrată existența de receptori pentru E_2 și P în celulele ductelor și acinii mamari. Au fost efectuate încercări prin biopsii mamare de a determina ca la endometru faza ciclului menstrual în care se află femeia după modificările hormonal-induse în țesutul mamar. Astfel de studii nu au demonstrat diferențe în timpul ciclului menstrual. În conținutul ductelor lobulare s-a găsit o cantitate mai mare de IgA în perioada periovulatorie. S-a constatat în substanța fundamentală a lobulilor mamari o acumulare de mucopolizaharide acide, care datorită hidrofiliei sînt răspunzătoare de tensiunea mamară pe care o percep femeile premenstrual, învelișul conjunctiv al lobilor fiind inextensibil. Efectul ar fi indus de un exces de hormoni estrogeni. Creșterea și deleția celulară a fost studiată la om prin urmărirea ratei de mitoze și apoptoză (moarte celulară) ; studiile au arătat curbe paralele cu o pantă descendentă la mijlocul ciclului, maximum de mitoze în ziua a 23-a a ciclului și de apoptoză în a 26-a (T. Anderson, 1986). Numeroase studii au demonstrat că factorii de creștere ai glandei mamare cuprind, pe lîngă hormonii ovarieni, și PRL, GH, tiroxina, cortizolul, prostaglandinele și factorul de creștere al epidermului și sînt puțin cunoscute interrelațiile acestora în timpul ciclului menstrual.

BIBLIOGRAFIE

ANDERSON J. T. — Effects on breast tissue of exogenous oestrogens and progestogens. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 134 : 9, 1986.

BENGTSSON B. — Factors of importance for regulation of uterine contractile activity. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 108 : 13, 1982.

GASSLÉN B. — Proteinases and proteinase inhibitors in uterine fluid with special reference to IUD-users. Octa Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 98, 1981.

CAZABAT M. A., VOLOCHINE B., KUNSTMANN M. J., CRÉTIEN C. F. — Human cervical mucus. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 61 : 385, 1982.

Scanned with OKEN Scanner

CIOLTEI A. — Sterilitatea la femeie. Ed. Ştiinţifică Enciclopedică, Bucureşti, 1979 : 90—186.
COUDERT P. S., WINTER D. S. J., FAIMAN CH. — Transient decline in serum progesterone levels during prostaglandin F_2 infusion in the midluteal phase of the normal human menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol., 119 : 755, 1974.
CRÉTIEN C. F. — The evolution of cervical mucus infrastructure in normal cyclic baboons and castrated females receiving hormonal supplies. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 59 : 55, 1980.
FERENCZY A. — Studies of human endometrial regeneration. II. Transmission electron microscopy and histochemistry. Am. J. Obstet. Gynecol., 124 : 582, 1976.
FERENCZY A. — Studies of the cytodynamics of human endometrial regeneration. I. Scanning electron microscopy. Am. J. Obstet. Gynecol., 124 : 64, 1976.
FERENCZY A., BERTRAD G., GELFAND M. — Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol. 133 : 859, 1979.
FORMAN A. — Calcium entry blockade as a therapeutic principle in the female urogenital tract. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 121 : 14, 1984.
GIANNOUPOULOS G., JACKSON K., KREDENTSER S. B., TULKINSKY D. — Prostaglandin E and $F_2\alpha$ receptors in human myometrium during the menstrual cycle and in pregnancy and labor. Am. J. Obstet. Gynecol., 153 : 904, 1985.
GOLDSTEIN S, D., LEVINSEN P., KEISER R. H. — Plasma and urinary catecholamines during the human ovulatory cycle. Am. J. Obstet. Gynecol., 146 : 824, 1983.
GOODNOUGH E. J., O'DORISIAM. T., FRIEDMAN I. C., KIM H. M. — Vasoactive intestinal polypeptide in tissues of the human reproductive tract. Am. J. Obstet. Gynecol., 134 : 579, 1979.
GOULD C. K., ANSARI H. A. — Chemical alteration of cervical mucus by electrolytes. Am. J. Obstet. Gynecol., 145 : 92, 1983.
GRANSTROM E., SWAHN L. M., LUNDSTRÖM V. — The possible roles of prostaglandins and related compounds in endometrial bleeding. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 113 : 91—99, 1983.
HAHN WON DO, McGUIRE L. J., CARRAHER P. R., DEMERS M. L. — Influence of ovarian steroids on prostaglandin and leukotriene — induced uterine contractions. Am. J. Obstet. Gynecol., 153 : 87, 1985.
HANSON W. F., OVERSTREET W. J. — The interaction of human spermatozoa with cervical mucus in vivo. Am. J. Obstet. Gynecol., 140 : 173, 1981.
HAYASHIDA N. D., LEUNG R., GOLDFIEN A., ROBERTS M. J. — Human myometrial receptors : identification of the beta-adrenergic receptor by ^3H dyhydroaloprenolol binding. Am. J. Obstet. Gynecol., 142 : 389, 1982.
HELM G. — Adrenergic and peptidergic neuromuscular mechanisms in the human Fallopian tube with special regard to cyclic influences. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 104, 1981.
HELM G., OWMAN C., SJOBERG N. O., SUNDLER F., WALLES B. — Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in nerves in the human Fallopian tube. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 116 : 52, 1982.
HERTZ R. — Hypotesis : Menstruation is a steroid-regulated, cyclic, autoimmune process. Am. J. Obstet. Gynecol., 155 : 374, 1986.
HOFMANN E. G., RAO V. GH., DE LEON D. F., TOLEDO A. A., SANFILIPPO S. J. — Human endometrial prostaglandin E_2 binding sites and their profiles during the menstrual cycle and in pathologic state : Am. J. Obstet. Gynecol., 151 : 369, 1985.
HUGES C. E. — Nutritional Physiology of the Endometrium. Adv. in Obstet. Gynecol. Ed. Marcus L. S. & Marcus C. C., 1967, p. 3—20.
HUSZAR G., ROBERTS M. JAMES — Biochemistry and pharmacology of the miometrium and labor : Regulation at the cellular and molecular levels. Am. J. Obstet. Gynecol., 142 : 225, 1982.
JANSEN P. S. R. — Cyclic changes in the human Fallopian tube isthmus and their functional importance. Am. J. Obstet. Gynecol. 136 : 202, 1980.
JOHANSSON B. D. E. — The sterile menstrual cycle. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 123 : 147, 1984.
KISTNER W. R. — Gynecology, Principles and practice. III. — Ed. 1980, pg. 184, 212.

Scanned with OKEN Scanner

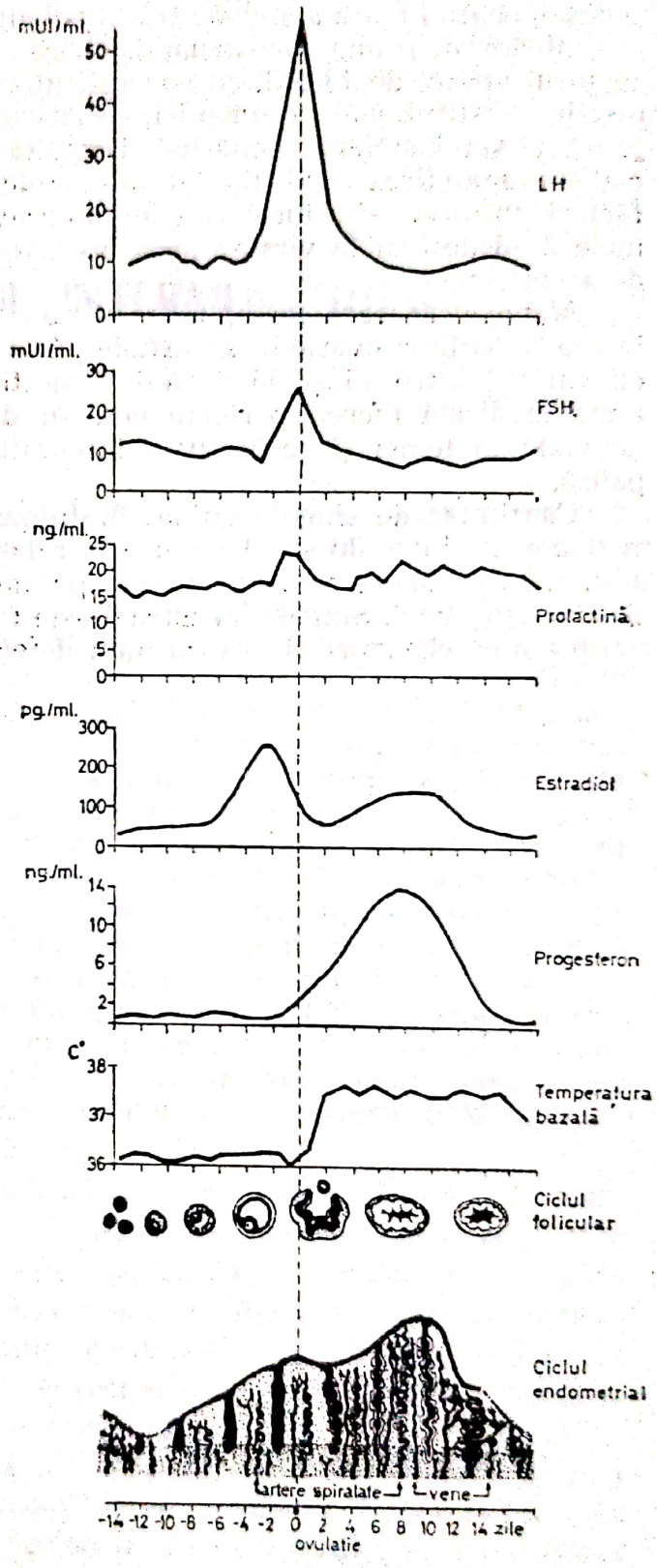
14. CLINICA MENSTRUAȚIEI NORMALE

Menstruația este o hemoragie periodică, însoțită de descuamarea stratului funcțional al mucoasei uterine și reprezintă efectele unor interrelații complexe ale hormonilor gonadici și extragonadici, care acționează secvențial și ciclic asupra endometrului (fig. 101). Menstruația este considerată ca o manifestare fiziologică complexă, care apare ca o consecință a scăderii bruște a unei acțiuni trofice hormonale asupra endometrului înalt diferențiat în lipsa fecundației și a ovoimplantației. Pentru unii, menstruația constituie „o fraudă a naturii" sau „falimentul unui edificiu construit în vederea instalării unei sarcini", femeia adultă în mod natural trebuind să poarte succesiv sarcini în perioada fertilă urmată de amenorei fiziologice de lactație și acest fenomen este observat la populații primitive sau cele subdezvoltate și cu prolificitate mare. Modificările plastice permanente ale ovarelor „incessant ovary" au fost puse în relație și cu apariția unor tumori ale acestora la femei sterile sau cu fertilitate scăzută.

Menstruațiile apar la intervale medii de 28 ± 2 zile, dar sînt considerate normale și atunci cînd se succed în mod regulat la 21—34 de zile și sînt consecutive unor cicluri bifazice ovulatorii. În general, durata de viață a corpului galben este fixă — de 12—14 zile — astfel că ovulația survine în ziua a 7-a sau a 8-a într-un ciclu de 21 de zile și în ziua 20-a sau 21-a într-un ciclu de 34 de zile.

Durata medie a sîngerării menstruale este de 3—5 zile cu limite de 2—7 zile. Unii consideră că o menstruație este normală numai dacă survine prin descuamarea unui endometru secretor ; există însă menstruații anovulatorii și aprogestative fiziologice la pubertate, înainte de perioada nubilă (între 12 și 16 ani) și în premenopauză, între 45 și 49 de ani. Studii care au urmărit succesiunea ciclurilor bifazice (cu formare de corp galben și probabil și ovulație) în perioada fertilă la femei normale au demonstrat că acestea cresc numeric între 15 și 20 de ani, sînt relativ constante între 20 și 35 de ani (cam 11 din cele 13 cicluri anuale sînt ovulatorii) și apoi scad numeric în fiecare an ; la 40 de ani jumătate din cicluri sînt aprogestative, iar după 45 de ani doar în 1—2 cicluri se formează corp galben, iar cu 1—3 ani înainte de instalarea menopauzei, obișnuit toate ciclurile menstruale sînt aprogestative. Ritmul menstrelor este relativ constant la fiecare femeie în perioada adultă, dar prezintă

Fig. 101. Variațiile ciclice ale hormonilor hipofizari și ovarieni în relație cu dezvoltarea foliculilor, ovulație, formarea corpului galben și ciclul endometrial.

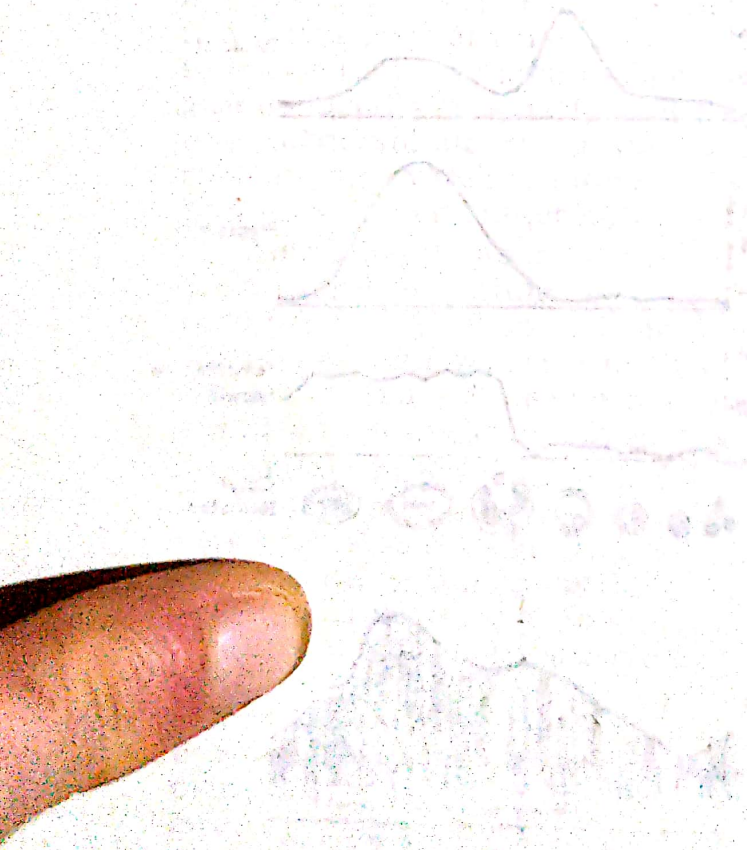


variații după menarhă și în premenopauză. Excepțional de rar femei fără menstruație pot avea ovulații normale, ritmice, urmate de sarcini fără o descuamare lunară a endometrului (silent menstruation).

Menarha, prima menstruație, apare în condițiile noastre de climat în jurul vîrstei de 13 ani, cu variații între 11 și 16 ani. Factori climatici, rasiali, constituționali, economici, social-culturali și educativi — influențează vîrsta instalării menarhei. Datorită factorilor menționați, în special îmbunătățirea condițiilor de alimentație, asistenței medicale și unor factori culturali și educativi s-a observat instalarea menarhei în ultimele 2—3 decenii la vîrste din ce în ce mai timpurii, fenomen denumit de accelerație.

Menopauza, care corespunde încetării funcției menstruale prin epuizarea foliculilor ovarieni, se instalează în medie la vîrsta de 49 de ani, cu variații între 45 și 55 de ani. Condițiile economice și sociale, asistența medicală mereu perfecționată au dus la creșterea duratei medii de viață la femei și respectiv a intervalului dintre menarhă și menopauză.

Cantitatea de sînge eliminat în timpul unei menstruații variază în mod normal între 30 și 80 ml și este relativ constantă la aceeași femeie adultă. În perioada postpubertară și premenopauzică însă, variațiile cantitative sînt mari. Sîngele menstrual este fluid, dar la o treime din femei, conține mici cheaguri din cauza unui defect de fibrinoliză în endometru.



Scanned with OKEN Scanner

15. SINDROMUL INTERMENSTRUAL

Sindromul intermenstrual (SIM) se caracterizează prin fenomene dureroase însoțite de o metroragie inconstantă și variabilă cantitativ, care apar o dată cu producerea ovulației.

Etiopatogenie. SIM se întîlnește cel mai frecvent la femei tinere, adesea nulipare. Uneori se constată la aceste bolnave infecții cronice anexiale sau sechelele acestora. Durerea este provocată de ruperea bruscă a unui folicul matur în momentul ovulației, congestia pelviană de maximumul estrogenic preovulator, ascita de ovulație și sîngerarea datorată dehiscenței foliculului care determină o iritație peritoneală. Metroragia este dată de scurgerea sîngelui din foliculul rupt via trompe, uter și col sau/și din endometru, prin modificări vasculare similare celor care au loc la menstruația datorită scăderii rapide postovulatorii a nivelurilor plasmatice de estrogeni. Sindromul intermenstrual apare ciclic, constituie o mărturie a ovulației și survine aproximativ în ziua a 14-a la femei cu cicluri de 28 de zile sau cu 12—14 zile înainte de menstre la femei cu cicluri mai lungi sau mai scurte. La aceeași femeie SIM se repetă uneori lunar, la altele intermitent, în raport cu prezența ovulației și a particularităților anatomice ale foliculului care se rupe, încît unele femei inteligente își pot „marca" momentul ovulațiilor. Adesea, SIM este urmat de un sindrom premenstrual.

Simptome. Durerea are localizare pelviană, este de intensitate variabilă ; uneori este violentă, apare brusc și se poate confunda ușor cu o sarcină ectopică ruptă. Alteori este mai surdă, cu localizare imprecisă și de durată variabilă. Durerea iradiază în lombe sau este în centură și uneori se însoțește, datorită iritației peritoneale dată de sîngele scurs în Douglas, de o senzație de apăsare în rect și tenesme. Tulburările vezicale, manifestate prin polakiurie sînt uneori prezente.

Metroragia este inconstantă și variabilă ; uneori colorează doar o gleră transparentă, alteori bolnava observă scurgerea cîtorva picături de sînge și mai rar poate fi mai abundentă, cu caracterul unei menstruații obișnuite, încît femeia afirmă că are menstre „chenzinale", din 2 în 2 săptămîni.

Scanned with OKEN Scanner

Alte simptome sînt senzația de balonare și disconfort, tulburări digestive (grețuri și vărsături) provocate de iritația peritoneală sau creșterea ovulatorie de PGE_2 și de $PGF_{2\alpha}$; uneori cefalee, palpitații, congestie dureroasă a sînilor.

La examenul local abdomenul este puțin balonat și difuz sensibil ; uterul este de mărime normală și într-o zonă anexială se poate palpa ovarul cu foliculul rupt. Douglasul este adesea puțin împăstat și sensibil, creînd probleme de diagnostic diferențial cu sarcina ectopică, mai ales dacă o culdocenteză furnizează sînge incoagulabil.

Diagnosticul SIM se stabilește prin prezența durerii și metroragiei la mijlocul ciclului menstrual și examenul ginecologic amănunțit ; sînt de ajutor în stabilirea diagnosticului examenul citovaginal hormonal și al glerei cervicale, dozarea E_2 plasmatic și o reacție de sarcină care este negativă.

Diagnosticul diferențial se face în primul rînd cu sarcina ectopică, cu care adesea se confundă, dar anamneza, reacția de sarcină, biopsia de endometru, examenul ecografic și în ultimă instanță o laparoscopie pot diferenția cele două entități.

Durerea cu localizare în fosa iliacă dreaptă pune probleme de diagnostic diferențial cu o colică apendiculară, dar o anamneză corect și mai ales un examen local minuțios permit diferențierea acestora. Mai rar pot intra în discuție un diagnostic diferențial cu o salpingită acută, torsiune de anexă sau o litiază urinară.

Tratament. În formele ușoare se recomandă repaus și o medicație analgezică minoră. În formele severe se recomandă suprimarea ovulației prin administrarea de CO combinate sau de MPA. Excepțional de rar un hemoperitoneu necesită o laparotomie pentru evacuarea sîngelui din peritoneu, intervenție justificată mai ales atunci cînd SIM a fost confundat cu o sarcină ectopică.

Scanned with OKEN Scanner

16. SINDROMUL PREMENSTRUAL

În perioada de activitate genitală cele mai multe femei „presimt" cu 3—5 zile apariția fluxului menstrual prin prezența unor semne premonitorii, care constau într-o tensiune dureroasă a sînilor, balonare abdominală și uneori cefalee și edeme discrete ale extremităților. O dată cu instalarea menstruației, aceste semne dispar sau din contră, fenomenele dureroase se pot accentua, dar au o localizare mai precisă, intrapelviană, semne de dismenoree.

Tulburările care preced instalarea menstrelor și care au ca substrat o aberație a funcției ciclice a gonadostatului constituie sindromul premenstrual (SPM), al cărui cadru nosologic a fost conturat de Frank în 1931. Pentru unele femei desfășurarea ritmică a ciclurilor menstruale constituie un motiv permanent de tensiune psihică ; după disconfortul dat de menstruația întovărășită adesea de dismenoree, urmează o perioadă de echilibru relativ de 8—9 zile, urmată adesea de o criză intermenstruală și apoi de tulburări progresive generate de SPM, care încep imediat după ovulație și cresc progresiv, asociate cu o stare de iritabilitate sau depresiune, justificînd astfel și denumirea de tensiune premenstruală, pe care au dat-o unii sindromului. Au fost descrise forme variate de SPM, cele mai severe provocînd o incapacitate de muncă de 5—7 zile în fiecare lună.

În formele majore principalele simptome ale SPM sînt :

• *Senzația de tumefacție dureroasă a sînilor,* care precedă cu 5—7 zile sau mai multe instalarea menstrei ; este progresivă ca intensitate, uneori durerea este de tip anginos sau difuzată de-a lungul brațelor. La examenul local sînii apar turgescenți, uneori cu noduli glandulari mobili și dureroși.

• *Distensia abdominală dureroasă,* fără localizare precisă, confirmată și de examenul obiectiv. Adesea această balonare abdominală se însoțește de constipație și de modificări ale apetitului și anume o poftă crescută pentru dulciuri și sărături și o senzație permanentă de sete. Debutul menstrei coincide uneori cu apariția unor scaune diareice.

• *Edeme ale extremităților* și uneori și *palpebrale* în general discrete. Femeia afirmă că „nu-și mai pot scoate inelul" sau că „o strîng pantofii", pînă atunci comozi.

Scanned with OKEN Scanner

• Într-un număr important de cazuri este prezentă *o cefalee* uneori intensă, tenace și progresivă, care se poate extinde și în primele două zile de menstruație.

• Adesea apar o *pigmentație* crescută pe tegument și acnee.

• *Tulburările neuropsihice* sînt frecvent prezente și de intensitate variabilă ; uneori sînt situate în prim plan și constau într-o stare de iritabilitate, tensiune sau depresiune. Aceste tulburări duc la o deteriorare a relațiilor conjugale, familiale și sociale ale femeii. În formele majore sînt prezente adevărate psihoze ; în această perioadă cresc accidentele de circulație provocate de femei, sinuciderile și crimele. Din cauza tulburărilor psihice femeile cu SPM lipsesc nemotivat de la locul de muncă, au un randament mai scăzut sau comit greșeli, mai ales cele cu profesiuni care necesită vigilență mintală sau reflexe prompte și care mai folosesc în această perioadă și o medicație sedativă. Bolnavele cu SPM severe cresc cheltuielile sociale de întreținere, necesită internări repetate mai ales în serviciile de psihiatrie și pun probleme de responsabilitate și competență.

• La aceste manifestări comune se adaugă uneori și *alte tulburări* (cardiovasculare, respiratorii, urinare, neurovegetative, alergice) sau *recidive ale unor manifestări patologice* deja prezente (astm, urticarie, prurit vulvoperineal, afte bucale sau vulvovaginale, herpes recidivant, crize de tetanie sau epileptice etc.). Sindromul premenstrual poate fi prezent și la femei care au fost histerectomizate, dar la care au fost conservate ovarele.

Debutul SPM coincide adesea cu instalarea primelor menstre, dar uneori poate fi corelat de bolnavă cu un avort, o infecție genitală, ingerarea de CO sau întreruperea acestora sau cu o stare psihoafectivă antecedentă.

Incidența SPM dedusă din studii epidemiologice este confuză ; în general se admite că 90% din femei fac forme minore, 20—40% au o scădere a randamentului de muncă și 5—8% o adevărată incapacitate temporară fizică sau/și psihică.

Etiopatogenia SPM este confuză, dar în general se admite ca substrat fiziopatologic existența unei aberații a funcției ciclice a gonadostatului. Au fost avansate mai multe ipoteze privind cauzele și mecanismul de producere a SPM, dar nici una nu a fost probată convingător, iar terapiile propuse nu au rezistat studiilor de control.

— *Factori psihosomatici.* Observații ale psihiatrilor au identificat la femei cu SPM existența unor conflicte maritale, conjugale, senzația de vinovăție privind tentațiile sexuale, statutul de femeie casnică în relațiile sociale, nerealizarea aspirațiilor profesionale și au comunicat rezultate bune prin asocierea psihoterapiei cu tranchilizantele. Este neîndoielnic că factori emoționali pot să inducă tulburări neuroendocrine și că în SPM tipul de sistem nervos ar modela interpretarea individuală a simptomelor, dar acești factori psihologici nu pot explica simptomele fizice ale sindromului.

— *Alergia la hormonii steroizi endogeni.* Gerber a observat că urticaria premenstruală poate fi reprodusă prin ser recoltat în această perioadă și injectat în alte faze ale ciclului și a obținut desensibilizări prin injecții repetate. Reacțiile imune ar putea fi generate de proteine sau

Scanned with OKEN Scanner

metaboliți cuplați cu progesteronul și acestui proces autoimun i-au fost imputate ulcerele vaginale și dermopatiile din SPM. Injecțiile repetate de progesteron sau pregnandiol au dat la aceste femei reacții locale imediate sau întîrziate în mai multe cicluri succesive și a fost demonstrată prin imunofluorescență existența de anticorpi antiprogesteronici. Fără îndoială că unele manifestări ale SPM pot avea un substrat alergic, dar factori diverși emoționali și excipienții substanței presupusă alergică pot afecta reactivitatea pielii, iar teoria alergică nu poate explica tot cortegiul de simptome din SPM.

— *Deficiențe de vitamine.* Numeroase studii au argumentat rolul vitaminei B_6 în metabolismul estrogenilor și mai recent în reglarea producerii de monoamine biogene. Vitamina B_6 acționează ca o coenzimă (piridoxal-fosfataza) în sinteza serotoninei și dopaminei, care au fost implicate în tulburările de comportament din SPM. P. Rose a susținut că E_2 ar determina o deficiență relativă de vit. B_6 prin modificarea distribuției tisulare a acesteia și prin producerea unor enzime competitive în ficat. Consecința ar fi reducerea sintezei serotoninei din triptofan și stările depresive observate la bolnavele cu SPM și la consumatoarele de CO ar fi consecința scăderii serotoninei în SNC. Unele date au confirmat că administrarea de piridoxină a ameliorat depresiunile observate la consumatoarele de CO, dar nu și la bolnavele cu SPM. Tratînd ocazional o bolnavă cu hipertiroidism cu doze mari de vitamina A, A. Simkins a observat și vindecarea concomitentă a unui SPM sever. Argonz a comunicat rezultate spectaculare obținute în urma tratamentului cu vit. A în SPM și a postulat că vit. A ar corecta o tulburare a metabolismului estrogenic.

— *Tulburări metabolice.* Harris a observat că femeile cu SPM au un apetit crescut pentru glucide, oboseală, nervozitate, transpirații și tulburări digestive și a făcut prin analogie o corelație între aceste tulburări și hipoglicemie. Au fost comunicate variații ale glicemiei de-a lungul ciclului menstrual, și o scădere a toleranței la glucide în faza luteală. Comparînd receptorii de insulină din monocite de-a lungul ciclului menstrual, De Pirro a găsit în 1978 că aceștia sînt dubli în faza foliculară față de cea luteală și această scădere a receptorilor se aseamănă cu cea din rezistența periferică la insulină, observată în diabetul incipient.

— *Factori neurohormonali.* Frank și Israel au susținut că la baza SPM ar exista un exces de estrogeni sau o deficiență de progesteron. Numeroase studii bazate pe examene citovaginale seriate, biopsii de endometru și determinări de hormoni steroizi au demonstrat o insuficiență de corp galben. Estrogenii în exces ar provoca o retenție de lichide, hiperplazia țesutului mamar și tulburarea metabolismului glucidelor. Simptomele nervoase ar fi generate de acumularea de estrogeni în sistemul limbic. Greenhill și Freed consideră că retenția de lichide indusă de hormonii steroizi ar explica simptomele SPM. Edemul cerebral explică cefaleea, cel intestinal balonarea și cel mamar tumefacția dureroasă a sînilor. Unele studii au demonstrat o creștere a greutății corporale cu 400—1 200 g în premenstru, dar studii de control nu au găsit diferențe semnificative între apa totală și Na difuzibil în faza foliculară față de cea luteală. Nu au putut fi stabilite corelații între intensitatea SPM și retenția de lichide, tratamentele cu diuretice nu au dus în toate cazurile

Scanned with OKEN Scanner

la o ameliorare a SPM. Balonarea, durerea abdominală, greața și constipația par mai degrabă efectele unui edem localizat, iar mastalgia premenstruală se însoțește de o retenție mai ales interstițială de lichid și este maximă în prima zi de menstruație, cînd simptomele SPM dispar. La femei castrate tratate cu estrogeni nu apar simptome asemănătoare SPM. Estrogenii cresc substratul plasmatic de renină probabil prin creșterea producției hepatice de angiotensină II și aceasta duce la creșterea activității plasmatice de renină. Consecința este creșterea secreției de aldosteron și excreției renale a acestuia. Se pare totuși că retenția de Na indusă de estrogeni este independentă de secreția de aldosteron și estrogenii pot influența și direct hemodinamica renală. Progesteronul are un efect natriuretic, iar o creștere ulterioară a activității plasmatice de renină și a aldosteronului după administrarea de progesteron poate fi un răspuns compensator la pierderea de sodiu.

Numeroase studii de control privind excesul de estrogeni sau deficitul de corp galben nu au confirmat în toate formele de SPM prezența acestui dezechilibru ; SPM se întîlnește și în cicluri normale bifazice, iar administrarea de progesteron, progestative sau CO nu a ameliorat în toate cazurile simptomele clinice.

Vasopresina (ADH), care reglează volumul și tonicitatea vasculară prin conexiunile nucleilor magnocelulari, s-a arătat că ar regla și alte funcții ale SNC prin conexiunile vasculare cu eminența mediană și funcția adenohipofizei. Injectarea de dopamină în ventriculul III scade eliberarea de ADH ; unele studii sugerează că prin scăderea activității tractului dopaminergic hipotalamo-adeno-hipofizar, estrogenii ar induce o creștere a prolactinei și a ADH. În anorexia nervoasă se întîlnește frecvent un diabet insipid parțial. Administrarea de antagoniști ai ADH și iradierea hipotalamusului la o bolnavă cardiacă cu edem pulmonar premenstrual recurent (Edeiken) a dus la ameliorarea spectaculară a simptomelor de SPM și a edemului pulmonar. Prolactina (PRL) are un ritm de secreție circadian cu niveluri de vîrf în timpul somnului, un vîrf preovulator și niveluri mai mari în faza luteală decît în cea estrogenică. La bolnave cu SPM au fost găsite niveluri mai crescute de PRL în premenstru și, deși unele studii au demonstrat ameliorarea acuzelor din SPM după administrarea de 2-bromcriptină la bolnave cu PRL plasmatică crescută, lipsesc studii de control, iar în adenoamele adenohipofizare prolactin-secretante cu oligomenoree-galactoree, SPM este infrecvent.

Bazați pe noile achiziții privind endocrinologia sistemului nervos, Reid și Yen au propus în 1981 o nouă ipoteză privind patofiziologia SPM. Evenimentul central l-ar constitui o disfuncție a lobului intermediar al hipofizei, care sub influența hormonilor steroizi eliberează cantități crescute de α-MSH și de β-endorfine. La rîndul lor, prin efectele lor de neurotransmițători sau neuromodelatori, α-MSH și β-endorfinele declanșează în faza luteală a ciclului o cascadă de modificări neuroendocrine, care ar explica variatele manifestări ale SPM. Estrogenii cresc sinteza de α-MSH, iar progesteronul eliberarea acestuia. Eliberarea α-MSH crescută ar putea să aibă loc și prin modificarea turnoverului din sistemul tubero-infundibular dopaminergic sub influența hormonilor sexuali. α-MSH, ca și PRL, printr-un feedback scurt inhibă și direct eliberarea de dopamină, avînd probabil un rol în capacitatea de adaptare și păstrare

Scanned with OKEN Scanner

a stării de veghe la om ; ar putea fi responsabilă de creșterea pigmentației premenstruale din SPM. Scăderea dopaminei poate să ducă la creșterea secreției de ADH, care are rol în echilibrul osmotic și tonusul vascular, dar care influențează și funcția adenohipofizei. Creșterea peptidelor endogene opiate, larg răspîndite nu numai în sistemul creier-hipofiză, dar și în alte structuri (suprarenale, pancreas, tract digestiv), determină o scădere a nivelurilor de LH. Naloxanul, un antagonist al morfinei determină creșterea frecvenței și amplitudinii pulsațiilor de LH la om. Se știe că morfina are un efect antidiuretic și există dovezi la om de creștere a ADH după administrarea de endorfine, iar naloxanul scade ADH bazal sau pe cel stimulat prin endorfine. β-endorfinele induc la om eliberarea de glucagon și insulină ; hiperfuncția celulelor β-pancreatice determină un hiperinsulinism secundar cu hipoglicemie, care ar putea fi răspunzătoare de setea și apetitul crescut pentru dulciuri, care apar în SPM. Experiențe la animale au demonstrat o creștere a senzației de foame și sete sub influența endorfinelor, iar naloxanul scăderea apetitului și setei chiar la animale flămînde și însetate. Aceste date explică bulimia și setea prezentă la unele bolnave cu SPM. Opiatele endogene au efecte inhibitorii asupra motilității și secreției intestinale, prin inhibiția activității prostaglandinei E_1 (PGE_1), explicînd astfel balonarea și constipația din SPM. S-au pus speranțe, o dată cu izolarea endorfinelor, în folosirea lor ca analgezice care să nu dea obișnuință și efecte de privațiune, dar studii la animale au demonstrat efecte secundare de privațiune chiar la perfuzii de scurtă durată. Au fost demonstrați receptori pentru endorfine în neuronii dopaminergici, corelînd astfel fenomenele comportamentale cu funcția endocrină. Efectul analgezic al opiatelor endogene s-ar produce prin inhibiția PGE_1, care are un rol în producerea de AMPc în celula nervoasă. Activarea receptorilor opiați presinaptici prin opioide endogene duce la scăderea dopaminei și altor amine biogene (noradrenalina, serotonina), această scădere fiind considerată răspunzătoare de apariția depresiunii. O hiperactivitate postsinaptică mai ales dopaminergică de tip *rebound,* după scăderea stimulului opiat, ar putea explica iritabilitatea, comportamentul agresiv și ostil sau psihoza. Creșterea aminelor biogene după scăderea stimulului opiat determină o ameliorare a simptomelor SPM, mastodinia, edemele și balonarea și explică totodată (prin creșterea PGE_1) prezența cefaleii și a scaunelor diareice ce apar o dată cu debutul menstruației. Diferitele niveluri de steroizi gonadali, variabile de la o persoană la alta și la aceeași femeie de la o menstră la alta explică prin modificările expunerii la α-MSH și mai ales la opioizii endogeni variatele manifestări ale SPM.

Tratament. În raport cu ipotezele etiopatogenice au fost propuse și aplicate mai multe tratamente în SPM. Pluralitatea manifestărilor, variabilitatea lor de la o femeie la alta și de la un ciclu la altul, precum și coloratura subiectivă individuală fac dificilă o interpretare corectă a rezultatelor. Unele studii, care pe lîngă o medicație au folosit și un placebo, care a dus la ameliorări subiective semnificative, demonstrează alături de lipsa unor elemente obiective de apreciere a rezultatelor rezerva cu care au fost acceptate. Deseori bolnavele confundă simptomele SPM cu dismenorea asociată și acest fapt explică de ce au fost comunicate rezul-

Scanned with OKEN Scanner

tate bune prin aplicarea unor tratamente ca CO, antispasticele și antiprostaglandinele, care au într-adevăr efecte remarcabile în dismenoree.

Adepții teoriei excesului de estrogeni sau a insuficienței de corp galben au propus administrarea de progesteron retard sau progestative de sinteză în a doua jumătate a ciclului. Rezultatele comunicate sînt contradictorii și unele studii nu au confirmat ameliorări care să depășească proporția unui placebo la un studiu dublu orb.

O dată cu introducerea pe scară largă a contraceptivelor orale au fost comunicate rezultate spectaculare în tratamentul SPM. Studii de control au arătat că 25% din femei care folosesc pentru prima dată CO renunță din cauza simptomelor subiective adverse la acestea la primul an sau le înlocuiesc. Unele femei au observat apariția sau agravarea simptomelor de SPM în timpul sau după folosirea mai îndelungată de CO. Au fost observate ameliorări ale tensiunii și iritabilității premenstruale sau depresiunii la unele consumatoare de CO, dar adeseori o agravare a altor simptome ca balonarea, cefaleea, mastodinia. Ameliorarea netă a dismenoreii asociate SPM după progestative sau CO face ca această medicație să fie încă larg folosită.

Folosirea 2-bromergocriptinei este justificată în unele forme de SPM, mai ales dacă determinările de PRL serică arată valori crescute, dar bromcriptina însăși nu este tolerată de toate bolnavele. L-Dopa și Carbidopa nu s-au dovedit superioare. Vit. B_6 a furnizat rezultate spectaculare, dar și multe eșecuri ; în unele forme asociate cu hipertiroidism se poate încerca asocierea unor doze mari de vit. A.

Medicațiile antialergică, antihistaminică, anticolinergică și betablocantă au fost încercate în unele forme. Diureticele aplicate premenstrual ameliorează uneori unele din simptomele SPM. Specialiștii în medicină psihosomatică asociază frecvent psihoterapia și tranchilizantele.

Scanned with OKEN Scanner

17. DISMENOREEA

Menstruația însoțită de dureri pelviene cu caracter colicativ, adesea asociată și cu alte tulburări locale și generale este numită dismenoree. Cînd menstruația este însoțită de dureri sub formă de crampe în hipogastru la femei tinere cu cicluri regulate ovulatorii fără să se poată detecta o cauză organică a durerii, dismenoreea este primară (DP). Cînd durerea la menstruație este provocată de o stare patologică genitală identificată prin examenul clinic sau examene paraclinice (laparoscopie, HSG, ecografie etc.) și de laborator, dismenoreea este secundară (DS). Figura 102 reproduce stările patologice cel mai frecvent considerate ca generînd o DS și soluțiile terapeutice propuse.

Durerea din dismenoree are sediul hipogastric adesea cu iradieri în lombe sau sub formă de centură și este de tip colicativ. În formele severe crampele hipogastrice sînt frecvente, intense, prelungite și dau o incapacitate temporară de muncă. Uneori durerea apare în sacade de 15—20 de minute cu exacerbări intermitente sub formă de crampe ; alteori durerea pelviană este permanentă și se extinde pe o durată variabilă în timpul fluxului menstrual. Rareori colicile uterine precedă eliminarea unor lambouri groase de endometru (dismenoree membranoasă). Adesea dismenoreea este precedată de un sindrom premenstrual și simptoma-

Dismenoreea secundară
- factori etiologici și soluții terapeutice -

Etiologie	Tratament
- malformații uterine ocluzive	- chirurgical
- endometrioza	- hormonal : progestative danazol - chirurgical
- salpingo-ovarite, PID	- antibiotice, fizioterapie, chirurgie
- stenoza cervicală	- dilatația colului
- polip endometrial	- curetaj, hormonal
- dispozitiv contraceptiv IU	- extracție
- ovar polichistic	- hormonal
- Sindrom Master's Allen	- chirurgical
- retrodeviații fixate	- adeziolizã, ventrofixație

Fig. 102.

tologia celor două entități clinice se intrică. Instalarea durerii poate preceda cu cîteva ore apariția fluxului menstrual sau debutul dismenoreei coincide cu apariția menstruației. Durata durerii este variabilă, de obicei constantă la aceeași femeie. Durerea poate fi intensă în primele ore sau în primele 1—2 zile ale menstrei, după care dispare sau diminuă progresiv. Alteori este permanentă, pe toată durata fluxului menstrual, cu exacerbări intermitente. La unele femei dismenoreea este inconstantă, fiind prezentă numai în ciclurile ovulatorii. Intensitatea durerii a fost apreciată clinic în 3 sau 4 grade, dar evaluarea acesteia are multă coloratură subiectivă atunci cînd este apreciată sub formă de chestionare scrise. Unele bolnave acceptă dismenoreea ca pe o suferință firească a constituției lor de femei, altele amplifică conștient intensitatea simptomelor, adesea cu intenție de a lipsi de la școală sau de la locul de muncă. În dismenoree, durerea este un simptom constant, care este însă adesea însoțit de tulburări variate digestive, vasomotorii, nervoase și psihice. Tulburările digestive sînt frecvent prezente și constau în grețuri, vărsături și diaree. Cefaleea este prezentă la o treime din bolnave și are uneori caracter de migrenă. Alte tulburări cuprind : amețeli, transpirații reci, valuri de căldură și iritabilitate sau depresiune, mai ales la femei cu un psihism labil sau dezechilibrat.

Frecvența dismenoreii este variabil apreciată pe diferite statistici. M. Dawood consideră că în SUA 40% din femei sînt dismenoreice și B. Andersen o întîlnește la 72% din tinerele fete din Suedia. Dismenoreea este mai frecventă în țările dezvoltate. Se apreciază că 10—15% din tinerele fete lipsesc lunar 1—2 zile de la școală și 5—8% din femeile tinere și doar 2—5% din adulte care au născut lipsesc de la locul de muncă în fiecare lună. Alte bolnave cu forme medii și severe au un randament de muncă scăzut din cauza durerilor și a medicației analgezice. DP este mai frecventă la fete și la femei tinere nulipare. Deoarece primele cicluri menstruale sînt anovulatorii, DP este rară (sub 10%) în primul an după menarhă, are o frecvență de 35% la 14—16 ani și de 56% la fete de 17—20 de ani, cu cicluri predominant ovulatorii (Wildhom C., 1979). Dismenoreea nu constituie numai o problemă medicală, ci și una socială și economică, datorită absențelor, randamentului productiv scăzut și cheltuielilor sociale pentru spitalizare și tratament. Dismenoreea se întîlnește mai frecvent la mame, fiice, surori, sugerînd existența unor factori genetici. Sarcinile au un efect favorabil asupra durerii menstruale ; adaptarea vasculară miometrială din cursul gravidității, hipertrofia musculară mai ales la uterele hipoplazice și modificările colului uterin reduc fenomenele ischemice și mecanice ale menstrelor ulterioare. Studiind fibrele musculare uterine prin metode de fluorescență, Sjoberg U.O. a constatat dispariția în timpul sarcinii a fibrelor nervoase adrenergice și de VIP (terminațiile „P" care sînt senzitive) și reducerea importantă a densității lor după nașteri.

Etiopatogenia DP a constituit obiectul a nenumărate studii. Au fost efectuate înregistrări ale activității contractile uterine în timpul menstrelor la femei normale și cu DP, cu ajutorul unor microbaloane sau microtransduceri de presiune. S-a constatat la femei cu DP un tonus bazal crescut (peste 10—20 mm Hg), creșterea amplitudinii contracțiilor la peste 120 mm Hg și creșterea frecvenței contracțiilor adesea disrit-

Scanned with OKEN Scanner

mice. Creşterea frecvenţei contracţiilor a fost pusă de Garfield în relaţie cu creşterea vitezei de conducere în miometru datorită înmulţirii joncţiunilor fibrelor miometriale (gap jonctions) sub influenţa progesteronului Studiile hormonale au demonstrat că DP este prezentă numai în ciclurile ovulatorii. Estrogenii şi progesteronul cresc fosfolipidele din lizozomii celulelor endometriale. Scăderea premenstruală a progesteronului alterează stabilitatea membranelor lizozomiale cu eliberarea de fosfataze acide, care hidrolizează fosfolipidele, eliberînd acidul arahidonic din care, sub influenţa unor sisteme enzimatice cuprinzînd cicloxigenaza, izomeraza şi reductaza, sînt sintetizate prostaglandine, în special $PGF_2\alpha$ şi PGE_2 şi unii produşi intermediari, endoperoxizi. Raportul dintre $PGF_2\alpha$ şi PGE_2 din sîngele menstrual este de 15/1. $PGF_2\alpha$ şi unii endoperoxizi sînt puternici agenţi excitomotori ai fibrei miometriale, iar PGE_2 induce o relaxare a fibrei musculare uterine. $PGF_2\alpha$ acţionează probabil prin deschiderea canalelor lente de calciu, eliberarea de Ca^{++} stocat în reticulul sarcoplasmatic şi probabil şi prin activarea adenilciclazei. Contracţia prelungită a fibrelor miometriale provoacă ischemie, cu amplificarea activării sintezei de PGF_2. Injuria vaselor endometriale din timpul menstruaţiei favorizează adeziunea trombocitelor în leziunile endoteliale şi eliberarea tromboxanului (TxA_2), un puternic vasoconstrictor şi agregant plachetar. Endoteliul vascular lezat eliberează prostaciclină (PGI_2), care determină efecte de relaxare a vaselor şi stază cu accentuarea hipoxiei. Din acidul arahidonic şi alţi acizi graşi polinesaturaţi un alt grup de enzime, lipoxigenazele, fac sinteza de leucotriene, compuşi cu efecte vasoconstrictoare intense (E. Granströmm, 1983). Ischemia miometrială duce la hipoxie cu eliberarea de bradichinină şi alte substanţe, care sînt puternic stimulatoare ale terminaţiilor nervoase senzitive dureroase. Studiile lui V. Lundström din 1983 au arătat că 13,14 dihidro $PGF_2\alpha$ un metabolit al $PGF_2\alpha$ are valori duble în plasma femeilor cu DP faţă de valorile normale (50 pg/ml faţă de 25 pg/ml). Studiind în 1986 conţinutul de echivalent de $PGF_2\alpha$ din sîngele menstrual de la femei normale şi cu DP, M. Y. Dawood a găsit valori duble la femei cu DP decît la cele normale. La femei tratate cu CO, valorile de $PGF_2\alpha$ au fost mult mai scăzute datorită atrofiei endometrului dată de medicaţia estro-progestativă combinată din CO. Perfuziile farmacologice cu $PGF_2\alpha$ pentru inducerea contracţiilor uterine la femei cu avorturi medicale provoacă apariţia de simptome asemănătoare dismenoreii : colici uterine şi crampe intestinale cu diaree şi vărsături. Toate aceste date constituie argumente pentru participarea prostaglandinelor în etiologia dismenoreii primare. Inhibitorii prostaglandin-sintetazei, compuşii antiinflamatori nesteroizi s-au dovedit agenţii terapeutici cei mai activi în combaterea durerii din DP. Studiind nivelurile plasmatice de vasopresină, P. Tromberg a constatat o creştere premenstruală la femei normale ; vasopresina este un puternic agent contracturant al miometrului premenstrual negravid. La femei cu DP nivelurile constatate au fost mult mai mari decît cele normale. Acţiunea ocitocică a vasopresinei se exercită printr-un mecanism mediat de prostaglandine. La bolnave cu miastenia gravis, tratamentul cu inhibitori ai colinesterazei a generat dismenoree intensă, sugerînd participarea posibilă şi a unui mecanism parasimpatic în apariţia unor dismenorei (Akerlund M., 1979).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Mijloace terapeutice în dismenoree

I. Măsuri generale:		- repaus la pat - căldură locală - fizioterapie - psihoterapie - dietă
II. Antispastice	1. parasimpaticolitice	- atropină - scopolamin - scobutil
	2. musculotrope	- papaverină
III. Analgezice		- algocalmin - antinevralgic - cofedol - antidoren etc.
IV. Neuroplegice, anxiolitice, hipnotice, antihistaminice		
V. Hormonale		- contraceptive combinate - progestative de sinteză - danazol
VI. Inhibitori de Ca^{++}		- nifedipin - nicardipin etc.
VII. Inhibitori ai prostaglandin-sintetazei (antiinflamatorii nesteroide)		- acid salicilic - aspirină - indometacin - acid mefenamic - ibuprofen - naproxen - piroxicam
VIII. Mijloace chirurgicale		- dilatația canalului cervical - corectarea malformațiilor obstructive - chiuretaj uterin - extracția unui DIU - rezecție nerv presacrat (Cotte-Aburel) - ventrosuspensie - histerectomie
IX. Alte		- hipnoză - acupunctură - electroanalgezie

Fig. 103.

Tratamentul dismenoreii. În figura 103 sînt arătate mijloacele terapeutice care se folosesc ca tratament în formele comune de dismenoree.

În dismenoreea primară, în ordinea eficacității sînt folosite medicația antiinflamatorie nesteroidă, CO combinate, medicația tocolitică cuprinzînd β_2-stimulantele adrenergice și inhibitori de calciu.

Drogurile antiinflamatorii nesteroide sînt inhibitori ai sintezei prostaglandinelor prin blocarea acțiunii enzimei ciclooxigenază. Este posibil ca antiprostaglandinele să acționeze și asupra receptorilor miometriali de PG prin scăderea afinității acestora pe receptori. Scăderea sintezei de PG, în special de $PGF_2\alpha$, determină o scădere a activității contractile miometriale în special tonusul de bază, frecvența contracțiilor și amplitudinea acestora (fig. 104).

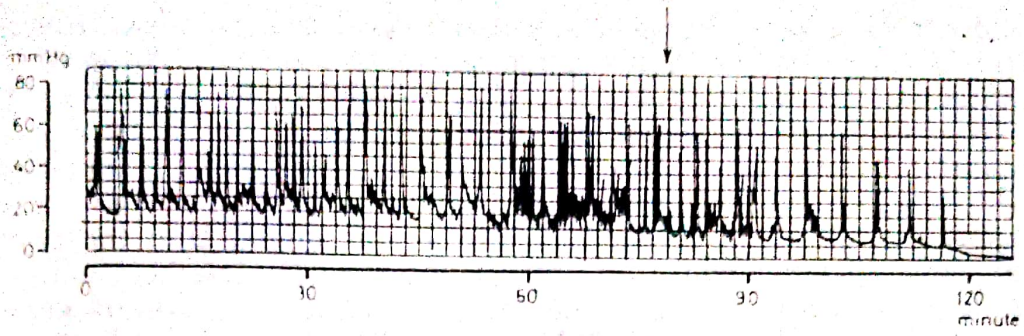


Fig. 104.

Scăderea activității contractile miometriale și vasoconstricției (prin reducerea și a sintezei de TxA_2) sau compresiunii vaselor transmiometriale determină o creștere a debitului sangvin uterin și de oxigen, scăderea acidozei locale metabolice și a sintezei de bradikinină și consecutiv, suprimarea durerii. Figura următoare redă principalele droguri antiinflamatorii nesteroide, dozele zilnice și eficacitatea lor în suprimarea sau reducerea durerii, date strînse din unele studii cuprinse în bibliografie (fig. 105).

Studiile au fost făcute pe grupe omogene, la care eficacitatea s-a apreciat prin datele furnizate de bolnave cu DM sau comparate cu un placebo sau între diverse droguri. În general, medicamentele antiinflamatorii nesteroide au o eficacitate de 56—100% în raport cu drogul folosit și dozele administrate față de un placebo, la care ameliorările sînt doar de 5—25%. Aspirina și paracetamolul au efecte reduse sau comparabile cu ale unui placebo la un studiu dublu orb (Torun J.) de 30—50%. Fenilbutazona și indometacinul au o eficacitate remarcabilă (de 75—100%), dar o toxicitate mare. Reacții adverse mult mai reduse și eficacitate ridicată au fenamații (în special acidul mefenamic), ibuprofenul, naproxenul, naproxenul Na și piroxicamul. Substanțele antiinflamatorii nesteroide dau unele efecte adverse și anume : iritații gastrointestinale,

Antiinflamatorii nesteroide

Preparatul	Ref bibl.	Nr. cazuri	Doze zilnice	Eficiență procentuală
aspirina	3, 26, 41		500mg x 3	30-50 %
indometacin	3, 27	254	25mg x 3 sau 50mg x 3	75-100 %
acid metenamic (Ponstel)	3, 25, 31	56	500mg x 3	55-65 %
ibuprofen (Motrin)	3, 16	114	400mg x 2 sau 200mg x 3	65-70 %
naproxen Na (Sintex, Anaprox)	3, 10, 23, 24, 27, 41, 42	692	550mg + 2 x 275mg.	80-90 %
piroxicam	3, 11	1175	40mg.	80 %

Fig. 105.

Scanned with OKEN Scanner

retenție de Na, erupții alergice și prurit, sîngerări digestive și uterine în discrazii și tratamente cu anticoagulante, cefalee, ameteli, insomnii și iritabilitate. Mai rar, datorită dozelor relativ reduse și de scurtă durată pot să apară spasme bronșice (aspirină), anemii aplastice (fenilbutazonă, indometacinul) sau un sindrom nefrotic. Aceste medicamente sînt contraindicate în ulcerul gastric, discrazii sangvine și terapii asociate cu anticoagulante, insuficiența cardiacă, hepatică sau renală. Unii încep tratamentul cu 2—3 zile înainte de debutul menstruației, dar cei mai mulți aplică terapia antiprostaglandinică imediat înainte de debutul menstrei sau la apariția durerii și o extind pe una-două zile după debutul menstruației, cu dozele cele mai scăzute care reduc sau suprimă durerea.

CO combinate induc o atrofie a endometrului cu reducerea masei celulare care participă la sinteza de PG în menstruație. Au o eficacitate de 80% în combaterea durerii și pînă în urmă cu un deceniu erau frecvent prescrise în DP și în unele DS. Dar CO au unele contraindicații, nu pot fi administrate la fete tinere decît cu consimțămîntul părinților, dau efecte adverse și în general femeile acceptă mai greu să ingereze 21 de zile medicamente pentru un episod dureros de cîteva ore sau 1—2 zile. Progestativele de sinteză de tip noretindronă, lyndiol sau danazol pot fi folosite cînd dismenoreea este determinată de o endometrioză. MPA suprimă menstruațiile și deci și dismenoreea.

Medicația β_2 stimulantă adrenergică cuprinde izoxisuprina, salbutamolul, ritodrina, fenoterolul și terbutalina, droguri tocolitice prin blocarea canalelor, care operează prin receptori (ROC) ; sînt eficace în DP, dar prin efectele defavorabile cardiovasculare, metabolice și tremor au indicații limitate.

Inhibitorii pătrunderii calciului prin canalele lente și ai eliberării acestuia din depozitele intracitoplasmatice (reticul sarcoplasmatic), în special nifedipina, au fost folosite cu succes în DP, dar uneori accentuează cefaleea și generează tulburări cardiocirculatorii cînd se administrează doze eficace pentru combaterea durerii (Forman A., 1984).

Hipnoza, acupunctura și electroanalgezia au furnizat rezultate spectaculare în DP, dar aceste metode nu sînt accesibile masei de practicieni.

BIBLIOGRAFIE

AKERLUNG M. — Pathophysiology of dysmenorrhea. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl., 87, 1979, 27.

ANDERSCH B., MILSON I. — An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 144, 655, 1982.

ANDERSSON K. E. — Side-effects of prostaglandin synthetase inhibitors. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 87, 1979, 101.

ANDERSSON K. E. — Pharmacological inhibition of uterine contractility. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 108 : 17, 1982.

ARGONZ J., ABINZANO C. — Premenstrual tension treated with vit. A. A. J. Clinic. Endocrinol. Metab., 10 : 1 579, 1950.

BACKSTROM T., BIXO M., HAMMARBACK S. — Ovarian steroid hormones. Effects on mood, behaviour and brain excitability. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 130 : 19—24, 1985.

BRUSH G. M., WATSON J. S., HORROBIN F. D., MANKU S. M. — Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with premenstrual syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 150 : 363, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

NYGREN K. G. and RYBO G. — Prostaglandins and menorrhagia. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 113 : 101, 1983.
OSLER M. — Standard treatment of dysmenorrhea with special reference to treatment with spasmolytics and hormones. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 87 : 69, 1979.
PARISER F. S., STERN L. S., SHANK L. M., FALKO M. J., O'SHAUGHNESSY W. R., FRIEDMAN I. C. — Premenstrual syndrome : Concerns, controversies and treatment. Am. J. Obstet. Gynecol., 153 : 599, 1985.
PERSSON C. G. A. — Some β-adrenoceptor functions of therapeutic interest. Acta-Obstet. Gynecol. Scand., 108 : 7, 1982.
PICKLES V. R. — Prostaglandins and dysmenorrhea. Historical survey. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 87 : 7, 1979.
PROCA E. — Tratat de patologie chirurgicală. Ed. Medicală, București, 1983, 242—244.
PULKKINEN M. O. — Suppression of uterine activity by prostaglandin synthetase inhibitors. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 87 : 39, 1979.
REID R. L., Yen S. S. C. — Premenstrual syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 139 : 85, 1981.
ROSE D. P. — The interactions between vit. B_6 and hormones. Vitam. Horm. 36 : 53, 1978.
ROSENWAKS Z., SEEGAR J. G., HENZL R. M. — Naproxan sodium, aspirin and placebo in primary dysmenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 140 : 592, 1981.
SANDE H. A., SALVESEN T. & IZU A. — Treating dysmenorrhea with anti-inflamatory agents. A double-blind trial with naproxen sodium (abstract). Acta Obstet. Gynecol Scand., Suppl. 87 : 93, 1979.
SCHULMAN H., DUVIVIER R., BLATTNER R. — The uterine contractility index : A research and diagnostic tool in dysmenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 145 : 1 049, 1983.
SÎRBU P. Patologie chirurgicală vol. VII. Ed. Medicală, București, pg. 118—121, 1976.
SJÖBERG N. O. — Dysmenorrhea and uterine neurotransmitters. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 87 : 57, 1979.
SMITH P. R. — Distribution analysis of intrauterine pressure in nonpregnant dysmenorrheic women. Acta J. Obstet. Gynecol., 149 : 271, 1984.
SMITH P. R., POWELL R. J. — Intrauterine pressure changes during dysmenorrhea. therapy. Am. J. Obstet. Gynecol., 134 : 286, 1982.
STROMBERG P., AKERLUND M., GRANSTROM E., KINDAHL H. — Vasopressin and prostaglandin in primary dysmenorrhea. Acta Obstet.Gynecol. Scand., Suppl. 113 : 81 1983.
VIJAYAKUMAR R., WALTERS W. A. W. — Miometrial prostaglandins during the human menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol., 141 : 313, 1981.
WHITTLE B. J. R. — Prostaglandin syntetase inhibitors. Drugs which affect arachidonic acid metabolism. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 87 : 21, 1979.
WIDHOLM O. — Dysmenorrhea during adolescence. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 87 : 61, 1979.
WIED D. — Les neuropeptides et la psychopathologie. Organorama 3, 1982, p. 3.
WIHELMSSON L., LINDBLOM B., WIKLAND M., HAMBERGER L., NORSTROM A.,
WIQVIST N. — PGI_2 may play a role in the pathophysiology of dysmenorrhea. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 113 : 69, 1983.
WIQVIST N., LINDBLOM B., WIKLAND M., WILHELMSSON L. — Prostaglandins and uterine contractility. Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 113 : 23, 1983.
YEN S. S. C., QUIGLEY M. E., REID R. L., ROPERT J. F., CETEL N. S. — Neuroendocrinology of opioid peptides and their role in the control of gonadotropin and prolactin secretion. Am. J. Obstet. Gynecol. 152 : 485, 1985.
YLIKORKALA Q., MÄKILÄ U. M. — Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics. Am. J. Obstet. Gynecol., 152 : 318, 1985.
YOUNGS D. D., MIMI WORKS-LIND — Practical strategies for managing PMS. Contemporary Ob./Gin., oct. 1985 : 111.
ZANOSCHI C. — Date actuale privind creierul endocrin. Obstet. Ginecol., București, 2 : 97, 1986.

Scanned with OKEN Scanner

INDEX ALFABETIC

A

Adenohipofiza 29
ADH 13
Afinitatea pentru receptori a progestativelor de sinteză 127
Agenezia ovariană 156
Amenoreea de stres 52
— hipotalamo-hipofizară 59
Androgenii 141
— naturali 143
— sintetici 148
Anomaliile menstruale 201
Anorexia nervoasă 55
Antiandrogenii 150
Antiestrogenii 116
Aria hipofizotropă 14
Arterele endometrului 215
Ateroscleroza din menopauză 204
Atrezia foliculară 93
Avorturile habituale şi ameninţări de avort 138

C

Canalul cervical 224
Captarea ovulului 90
Catabolismul androgenilor plasmatici 145
Ciclul cervical 224
— endometrial 214
— mamar 234
Ciclul miometrial 222
— tubular 230
— vaginal 234
Clinica menstruaţiei normale 238
Clomid 116
Clomifenul (MRL 41, Clomid. Clostilbegyt) 116
Clostilbegyt 116
Colul uterin 224
Conexiunile hipotalamusului 10
— —, neurohormonale 11
— —, nervoase 10
Contraceptivele şi anomaliile congenitale 136
— — modificările de ciclu menstrual 136
— — neoplasmele 137
— — secreţie lactată 136
Controlul opioidergic al secreţiei de gonadotropine 27
Corona radiata 87
Cumulus oophorus 87

D

Danazolul 148
Dehiscenţa foliculului 89
Derivaţii testosteronului 123
Dezvoltarea foliculilor 85
Dinamica foliculogenezei ovariene 97
— steroidogenezei ovariene 97
Discus proligerus 87
Disgenezia ovariană pură 156
Dismenoreea 249
Displazia olfacto-genitală 50
Distrofiile sclerochistice ovariene 140
Dopamina 25

E

Efectele androgenilor 146
— — asupra organelor ţintă 146
— contraceptivelor orale 129
— estrogenilor 109
— — pe organele ţintă 112
— metabolice ale progestativelor de sinteză 132
— progestativelor de sinteză 129
— psihologice ale fertilizării *in vitro* 192
Eminenţa mediană 15
Endometrioza pelviană 140
Epifiza 18
Epiteliul endocervical 225
Estradiolul 101
Estrogenii naturali 100
— sintetici 114
— şi lipoproteinele plasmatice 111
— — metabolismul apei şi al electroliţilor 109
— — — fosfo-calcic 110
— — — hepatic 110
— — reactivitatea imună 111
Etiologia sindroamelor hipotalamice 46

F

Fazele ciclului endometrial 217
— — —, menstruală 221
— — —, proliferativă 217
Fazele ciclului endometrial, secretorie 219
Fertilizarea *in vitro* 190
Fibroadenoamele mamare 140
Fiziologia hipotalamo-hipofizară 7
Fiziologia ovarelor 84
— receptorilor endometriali 214
— — genitali 214
Foliculii cavitari mici 86
Foliculul matur (De Graaf) 87
— primar 86
— primordial 85
Formarea corpului galben 91
Formele circulanteale endrogenilor naturali 143
— — — estrogenilor naturali 101
FSH 30

Scanned with OKEN Scanner

Funcţia de transport a trompei 232
— hormonală a ovarelor 94
— ovogenetică 84
Funcţiile glerei cervicale 228

G

Gelul semisolid 225
Gestrinonul 150
Glandele endometriale 215
Glera cervicală 225
Gonadostatul feminin 8
GnRH *(Gonadotropin releasing hormone)* 20

H

Hiperandrogeniile 162
Hiperplaziile congenitale suprarenale 167
Hiperprolactinemia şi sterilitatea 80
Hiperprolactinemiile 71
Hiperprolactinemii medicamentoase 78
— —, droguri 80
— —, hormonale 78
Hipertecoza ovariană 179
Hipofiza 28
Hipogonadismul hipergonadotrop 155
— hipogonadotrop de cauză hipofizară 51
Hipotalamusul 9
—, regiunea anterioară 9
—, — mediobazală 10
—, — posterioară 10
Hirsutismul idiopatic 179
Hormonii gonadotropi 30
— ovarieni 100
Hormonul antidiuretic 13
— de luteinizare 30
— foliculostimulent 30

I

Inactivarea estrogenilor 103
Insuficienţa de corp galben 139
Influenţa steroizilor ovarieni asupra controlului opioidergic al secreţiei de hormoni gonadotropi 28
Insuficienţa hipofizară 57
— — postpartum 57
— ovariană 155
— — prin epuizare prematură a aparatului folicular 156
Insuficienţa ovariană sex cromozomal competentă 156
— — — — incompetentă 157

Î

Învelişul epitelial al endometrului 215

L

LH 30
Lichidul folicular 88
Luteinizarea foliculului 91

M

Manifestările clinice ale climacteriului 201
Mastopatia chistică 140
Maturarea gonadostatului 38
— —, perioada copilăriei 39
— —, — fetală 38
— —, pubertatea 39
— ovocitului 90
Maturizarea foliculului 88
Mecanismul de acţiune al endrogenilor 145
— — — — hormonilor steroizi 105
Membrana granuloasă a foliculului matur 88
— Kölliker-Slawjansky 88
Menarha 240
Menopauza 195, 240
— prematură 155
Menstruaţia 214
Metabolismul estrogenilor 103
Metropatiile hemoragice juvenile 139
Metropatiile hemoragice premenopauzice 139
MRL 41, 116

N

Neurohormonii hipotalamici *(Releasing hormones)* 20
Neurohormonul de eliberare a gonadotropinelor 20
— — inhibiţie a secreţiei de prolactină 24
Noradrenalina 25

O

Osteoporoza 207
Ovulaţia 89—91
—, dehiscenţa foliculului matur 89
—, eliminarea ovulului 89
—, perfectarea meiozei 89
Oxitocina 12

P

Patologia psihoneuroendocrină 52
Perioada de prepubertate 39
— — pubertate 40
— postpubertară 40
PIF 24
Plasma cervicală 226
Plasticitatea colului uterin 229
Poliovulaţia controlată 187
Postmenopauza 195
Premenopauza 195
Progestativele de sinteză 123
— — — şi funcţia hepatică 132

Scanned with OKEN Scanner

Progestativele de sinteză și metabolismul glucidic 133
— — — — — lipidic 134
— — — — — proteic 133
Progesteronul 117
Prolactina 34
Prolactinoamele 72
Propionatul de testosteron 148
Proprietățileg lerei cervicale 228
Pseudocyesis 54
Pseudopubertatea precoce 47, 48
Psihozele majore 56
Psihoze maniaco-depresive 56
Pubarha prematură 49
Pubertatea întîrziată prin insuficiență ovariană primară 51
— precoce 47
— — adevărată 47
— — idiopatică 47
— — neurogenă 48
— tardivă (întîrziată) 50
Pubertăți precoce incomplete 49

R

Rata de secreție a estrogenilor naturali 101
Receptorii opiați 27
Recoltarea ovocitelor 190
Releasing hormones 20
Rolul peptidelor endogene opiate în controlul secreției de gonadotropine și prolactină 26
RRS *(Releasing regulating system)* 16

S

SAG 168
Sarcina închipuită *(pseudocyesis)* 54
Schizofrenia 56
Serotonina 25
Sindromul andrenogenital 168
— Babinski-Fröhlich (adipozo-genital) 51
— de hipofiză izolată 51
— De Morsier-Kallmann 50
— de ovare polichistice 173
— — — rezistente la gonadotropine 159
— — tijă hipofizară 51
Sindromul HAIR-AN 178
— intermenstrual 241
— Laurence-Moon-Briedl-Bardet 51
— premenstrual 243
— Sheehan 57
— Turner 157
Sinteza hormonilor estrogeni 100
Sistemul de reglare a factorilor de eliberare 16
— hipotalamo-adeno-hipofizar 14
— hipotalamo-neuro-hipofizar 11
— limbic 10
— monoaminergic 25
— neuronal tubero-infundibular dopaminergic 24
SOP 173
Sterilitatea hipotalamo-hipofizară 64
— idiopatică și fenomenul *rebound* 138
Steroidogenoza ovariană 94
Steroizii anabolici 150
Stroma endometrială 215
Structura endometrului 215

T

Tamoxifenul 116
Teaca externă a foliculului matur 87
— internă a foliculului matur 87
Telarha prematură 49
Testul la progesteron în amenoree 139
TIDA 24
Transferul de embrioni 191
Transpirațiile nocturne 202
Tratamentul hormonal în menopauză 208
Tulburări de ciclu menstrual 139
Tumorile hipofizare prolectin-secretante 72
Tulburările nervoase din menopauză 204

V

Valurile de căldură 202
Vasele limfatice endometriale 215
Vasopresina 13

Scanned with OKEN Scanner